



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

**INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON**

8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

Année 2015

THESE n°104

THÈSE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 02 novembre 2015

par

Mlle Noémie PAUBEL

Née le 1^{er} juillet 1991

à BOURG-EN-BRESSE

**Prise en charge du glioblastome
à l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer de Lyon :
Évolution des pratiques thérapeutiques sur trois cohortes de patients
diagnostiqués en 2004, 2008 et 2011, efficacité et coûts directs associés**

JURY

PRÉSIDENT : M. Gilles AULAGNER, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

MEMBRES : M. Xavier ARMOIRY, Docteur en Pharmacie

M. Jérôme HONNORAT, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

M. Didier FRAPPAZ, Docteur en Médecine

M. Daniel HARTMANN, Professeur des Universités

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. François-Noël GILLY
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président de la Commission Recherche CAC	M. Germain GILLET
Vice-Président de la Commission Formation et Vie Universitaire	M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)
- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**
Madame Florence RANCHON
- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**
Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)
Madame Laure-Estelle CASSAGNES(85^{ème} section)
Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)
Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Gilles AULAGNER,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Xavier ARMOIRY,

Merci de m'avoir confié ce travail très intéressant et de m'avoir encadrée.
Merci pour votre disponibilité, votre sympathie et vos conseils, qui m'ont beaucoup aidée tout au long de ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jérôme HONNORAT,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.
Veuillez recevoir toute ma reconnaissance pour l'intérêt que vous avez exprimé pour ce travail.

A Monsieur le Docteur Didier FRAPPAZ,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.
Veuillez recevoir toute ma gratitude pour votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur Daniel HARTMANN,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.
Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Aux différents acteurs du projet,

A l'équipe de neuro-oncologie du Professeur HONNORAT de l'hôpital neurologique à Lyon,

Merci pour votre accueil et votre disponibilité.

Aux services des Départements d'Information Médicale des Etablissements Hospitaliers de la Région Rhône-Alpes,

Merci pour votre contribution essentielle dans la réalisation de ce travail.

A Béatrice PERROT,

Merci pour votre aide et votre gentillesse.

A Géraldine,

Merci pour tout le travail que tu avais fourni en amont et qui m'a permis d'avoir une base solide pour ma thèse.

Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

A Anna-Maria,

Merci pour ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

Aux équipes de la pharmacie de Coligny et de la pharmacie de Montrevel,

Merci à vous tous pour avoir participé à ma formation et partagé vos connaissances.

Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, vos conseils et votre patience.

J'espère avoir la chance de travailler avec des personnes aussi sympathiques et compétentes que vous dans ma future vie professionnelle.

A mes proches,

A mes parents,

Merci d'avoir été présents tout au long de ce parcours. J'ai pu compter sur votre soutien à chaque instant et vous m'avez toujours encouragée.

C'est grâce à vous si tout cela a pu aboutir. J'espère que vous serez fière de moi.

A mes sœurs

Laëtitia, merci de m'en avoir laissée ; Céline, désolée d'avoir tout pris^^

A ma famille,

Merci à tous pour vos encouragements.

Aux Lausuno'palmaas,

Une vraie dream team !

Merci pour ces années de vie étudiante que vous avez rendues inoubliables.

A mes amis et aux belles rencontres de la fac,

Mel, Fanny, Greg, Dumdum, Maud, Léa, Lidy, Aurélie, Audrey, Adeline, Elodie, Marie, Myriam, Alicia, Julie, Kévin, Delphine...

Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A Gaël,

Merci d'être à mes côtés.

Tu es mon super-héros.

Je t'aime de tout mon cœur.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	7
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION.....	14
PARTIE I : PRISE EN CHARGE DU GLIOBLASTOME.....	16
1. Définition	17
2. Epidémiologie	17
3. Physiopathologie	19
4. Diagnostic.....	20
4.1. Eléments cliniques	20
4.2. Eléments d'imagerie	20
4.3. Eléments d'anatomo-pathologie et biomarqueurs.....	21
5. Traitements.....	22
5.1. Chirurgie	22
5.1.1. Principes	22
5.1.2. Biopsie	22
5.1.3. Résection chirurgicale	23
5.1.3.1. Étendue de l'exérèse et survie.....	23
5.1.3.2. Aides techniques	23
5.1.3.2.1. Techniques courantes d'aide à la résection	23
5.1.3.2.2. Exérèse guidée par fluorescence.....	25
5.1.3.3. Chimiothérapie <i>in situ</i>	27
5.2. Traitements médicaux	28
5.2.1. Traitements symptomatiques	28

5.2.2.	Radiothérapie	29
5.2.3.	Chimiothérapies anticancéreuses et thérapies ciblées	29
5.2.3.1.	Témozolomide	29
5.2.3.2.	Bévacizumab	30
6.	Soins de support	32
7.	Suivi et évolution des GBM	32
8.	Thérapeutiques innovantes ou en cours de développement dans le GBM	33
8.1.	Tumor Treating Fields Novo-TTF	33
8.2.	Immunothérapie	35
8.3.	Virus oncolytiques	36
8.4.	Inducteurs de la mort cellulaire non apoptotique	36
PARTIE II : ANALYSE MEDICO-ECONOMIQUE		37
1.	Justification de l'étude	38
2.	Matériel et Méthodes	39
2.1.	Méthodologie générale	39
2.2.	Population étudiée	40
2.3.	Source d'information	41
2.4.	Mesure des coûts	41
2.4.1.	Identification et quantification des ressources médicales consommées	41
2.4.2.	Valorisation économique des ressources médicales consommées	43
2.5.	Analyse statistique	46
3.	Résultats	46
3.1.	Population	46
3.2.	Prise en charge oncologique	47
3.2.1.	Prise en charge chirurgicale	47
3.2.2.	Prise en charge en situation adjuvante	48
3.2.3.	Prise en charge de la récurrence	48

3.3. Données de survie	52
3.4. Analyse des coûts.....	53
3.4.1. Ressources médicales consommées.....	53
3.4.2. Valorisation des ressources médicales consommées.....	56
PARTIE III : DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	59
1. Population de l'étude.....	60
2. Principaux résultats de l'étude	62
3. Limites méthodologiques de l'étude	64
4. Evaluations médico-économiques dans la prise en charge du GBM	65
5. Perspectives.....	67
CONCLUSIONS.....	69
ANNEXE	71
BIBLIOGRAPHIE	91

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Résection guidée par fluorescence d'une tumeur cérébrale maligne	26
Figure 2 : Mécanisme d'action du bévaccizumab	30
Figure 3 : Le système Novo-TTF-100A	33
Figure 4 : Les effets de la thérapie par TTF sur les structures intracellulaires au cours de la mitose	34
Figure 5 : Chimiothérapies systémiques reçues à la 1 ^{ère} récurrence	50
Figure 6 : Chimiothérapies systémiques reçues à la 2 ^{ème} récurrence	51
Figure 7 : Probabilité de survie globale en fonction de la période	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tarifs utilisés pour la valorisation des GHM les plus fréquemment observés chez les patients traités pour un GBM (tarifs pour l'année 2014)	44
Tableau 2 : Tarifs unitaires des consommations de soins hors séjours hospitaliers en MCO (tarifs pour l'année 2014)	45
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic	47
Tableau 4 : Traitement chirurgical initial	47
Tableau 5 : Traitement adjuvant	48
Tableau 6 : Prise en charge de la récurrence reçue par les patients.....	49
Tableau 7 : Types de chimiothérapies reçues par les patients toutes lignes confondues.....	52
Tableau 8 : Ressources médicales consommées par patient	54
Tableau 9 : Coûts en € des ressources consommées par patient selon les différents postes de dépenses (tarifs pour l'année 2014)	57
Tableau 10 : Coûts en € des chimiothérapies par ligne de traitement et par patient (tarifs pour l'année 2014)	58

LISTE DES ABREVIATIONS

5-ALA : Acide 5-Amino Lévulinique
ALD : Affection de Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANOCEF : Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française
DDN : Date des Dernières Nouvelles
EMA : European Medicines Agency
EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer
ENCC : Etude Nationale de Coûts à Méthodologie Commune
FDA : Food and Drug Administration
GBM : Glioblastome
GHM : Groupe Homogène de Malades
GHS : Groupe Homogène de Séjours
GHT : Groupe Homogène de Tarifs
Gy : Gray
HAD : Hospitalisation à Domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
HTIC : Hypertension intracrânienne
ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Ratio coût-efficacité incrémental)
IDH1 : Isocitrate Deshydrogénase de type 1
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
KPS : Karnosvsky Performance Status
LCS : Liquide Cérébro-Spinal
MCO : Médecine-Chirurgie-Obstétrique
MGMT : O6-méthylguanine-DNA-méthyltransférase
MMS : Mini Mental Status
MoCA : Montreal Cognitive Assessment
NFP : Numération Formule Plaquettaire
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCV : Procarbazine-Lomustine-Vincristine
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PpIX : Protoporphyrine IX
PS : Performance Status
QALY : Quality Adjusted Life Year
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SNC : Système Nerveux Central
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
TP53 : Tumor suppressor p53
TTF ou **TTFIELDS** : Tumor Treating Fields
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VSL : Véhicules Sanitaires Légers

INTRODUCTION

Le glioblastome multiforme (GBM) est la tumeur maligne primaire du cerveau la plus fréquente chez les adultes (1, 2) avec une incidence annuelle d'environ 3 000 patients diagnostiqués en France (3). Malgré la mise en place d'un traitement multimodal optimal, de récents essais cliniques ont rapporté une médiane de survie de seulement 14-16 mois avec un taux de survie à 2 ans de l'ordre de 26-33% (4, 5). La rareté relative de la tumeur et son hétérogénéité moléculaire constituent des défis dans le développement de traitements efficaces chez les patients avec un GBM, à la fois pour la thérapie initiale et au moment de la récurrence.

Pour les patients de moins de 70 ans, l'approche thérapeutique initiale repose sur la chirurgie dont le but est d'obtenir des tissus pour le diagnostic et de réduire la taille de la tumeur. L'étendue de la résection de la tumeur a une valeur pronostique. La prise en charge varie ensuite en fonction du statut général et neurologique du patient. Le traitement standard de première intention est le protocole de *Stupp* qui repose sur l'association de façon concomitante de la radiothérapie et de la chimiothérapie par témozolomide. Si l'état général du patient ne permet pas de mettre en place ce traitement, il peut bénéficier soit d'une radiothérapie seule en fractionnement classique ou sous une forme hypofractionnée concentrée, soit de la mise en place de soins palliatifs sans traitement spécifique à visée oncologique, soit de l'inclusion dans un essai thérapeutique évaluant une stratégie de première ligne (6).

Dans le cas des patients de 70 ans et plus, la chirurgie peut être proposée aux patients âgés après discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) et évaluation gériatrique. Des facteurs pronostiques défavorables en pré-opératoire peuvent inciter à l'abstention chirurgicale comme un indice de Karnofsky < 80, un déficit moteur, un trouble phasique, un déficit cognitif ou une tumeur de plus de 4 cm (7). En complément de la chirurgie ou de la biopsie, le protocole de *Stupp* standard avec témozolomide et radiothérapie en schéma classique (60 Gy en 30 fractions) est mis en place pour les patients âgés en bon état général et neurocognitif. La radiothérapie hypofractionnée (40 Gy en 15 fractions) peut être choisie, avec l'utilisation du témozolomide concomitant puis de façon adjuvante (8). En monothérapie, le patient peut bénéficier soit d'une radiothérapie seule, soit du témozolomide seul.

Lors de la récurrence, les options thérapeutiques restent limitées. La reprise neurochirurgicale avec ou sans insertion d'implants de carmustine doit être discutée, au même titre que la ré-irradiation. Les chimiothérapies et les traitements ciblés de 2^{ème} ligne ont montré des résultats relativement décevants.

L'utilisation en pratique clinique courante des traitements pharmacologiques pour la prise en charge des GBM ainsi que leurs coûts associés ne sont pas largement documentés. Dans une étude précédente, Diebold *et al* ont évalué l'impact médico-économique des nouvelles stratégies de la prise en charge du GBM chez des patients nouvellement diagnostiqués au cours des années 2004 et 2008 à l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer (Lyon, France) (9).

Les objectifs du travail présenté sont de décrire les pratiques de prise en charge des patients atteints d'un GBM diagnostiqué en 2011, d'évaluer l'efficacité de la prise en charge ainsi que les coûts associés, et de comparer les résultats à ceux observés chez les patients des cohortes de 2004 et 2008. Cela permet une évaluation des pratiques dans le traitement du glioblastome sur une période de 10 ans environ (2004-2014).

PARTIE I

PRISE EN CHARGE DU GLIOBLASTOME

1. Définition

Les glioblastomes sont les tumeurs primitives malignes du système nerveux central (SNC) les plus fréquentes et les plus agressives. Elles font partie des gliomes, tumeurs développées aux dépens du tissu de soutien neuroépithélial. Pour la plupart, les gliomes sont des tumeurs qui infiltrent le parenchyme sain de proche en proche, sans délimitation nette. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2007 propose un typage des gliomes en fonction du type cytologique majoritaire (astrocyte, oligodendrocyte, ou mixte) et de critères histologiques de malignité : densité cellulaire, atypies nucléaires, mitoses, prolifération vasculaire, nécrose (10). Quatre grades de malignité sont décrits, depuis le gliome « bénin » de grade I (astrocytome pilocytique) jusqu'aux gliomes les plus agressifs de grade IV (glioblastomes). Les GBM constituent un groupe de tumeurs hétérogènes en raison de leur importante variabilité morphologique, cytologique et moléculaire.

Du fait de leur fréquence et de leur gravité, les GBM constituent un enjeu thérapeutique important pour l'équipe multidisciplinaire qui prend en charge les patients, aussi bien le neurochirurgien, le neuro-oncologue que le radiothérapeute et le pharmacien.

2. Epidémiologie

L'incidence globale des tumeurs primitives du SNC varie d'une étude à l'autre, en fonction des classifications histologiques utilisées et des modalités pratiques du recensement des cas. Actuellement, les données américaines (11) et européennes (12) rapportent une incidence dans les pays occidentaux d'environ 18/100 000 par an. La proportion de gliomes est de 42,4% (3) dont environ la moitié de glioblastomes, ce qui représente une incidence d'environ 4 GBM pour 100 000 habitants par an.

L'incidence des GBM a augmenté au cours des 30 dernières années, les principales raisons de cette augmentation pouvant être : le vieillissement de la population avec un accroissement du nombre de cas, notamment chez les patients de plus de 70 ans ; un meilleur accès à l'imagerie avec l'avènement du scanner puis de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ; l'adaptation de la neurochirurgie au vieillissement de la population et les modifications des classifications histologiques (13).

L'âge moyen au moment du diagnostic histologique d'un GBM est de 61,9 ans, avec une médiane de 63 ans (3). Les GBM prédominent chez l'homme dans un rapport de 1,5 à 1,8/1 selon les études (13).

Il existerait différents facteurs de risque susceptibles d'influencer la probabilité d'être atteint d'un GBM. Il peut s'agir aussi bien de facteurs extrinsèques que de facteurs intrinsèques.

Les facteurs intrinsèques qui augmenteraient le risque de survenue d'un GBM sont : l'origine ethnique (caucasiens > africains) (14), le sexe (homme > femme), certaines maladies génétiques comme le syndrome de Turcot ou bien encore des antécédents familiaux de gliome (15). D'autres facteurs, tels qu'un terrain atopique ou une maladie auto-immune, seraient protecteurs (16).

Les facteurs extrinsèques qui augmenteraient le risque de survenue d'un GBM sont la radiothérapie cérébrale, une exposition intense et prolongée aux pesticides (17) et l'exposition aux champs électromagnétiques. Une publication récente (étude cas-témoins) retrouve une association significative entre l'utilisation intensive du téléphone portable et la survenue d'un gliome (18). A l'inverse, la consommation d'antioxydants, certaines infections virales (varicelle-zona virus, herpès virus, etc.), la prise régulière d'anti-inflammatoires ou le traitement hormonal substitutif, réduiraient ce risque.

L'évolution des GBM est péjorative et la récurrence tumorale est la règle. La médiane de survie est généralement de moins d'un an, à partir de la date de diagnostic même dans les situations les plus favorables et la plupart des patients décèdent dans les 2 ans (19-21). Avec un traitement dit « maximaliste » (exérèse, chimiothérapie et radiothérapie), la médiane de survie des patients est de 14,6 mois (5). La récurrence survient en moyenne 7 mois après la chirurgie. Ceci peut s'expliquer par la présence de cellules tumorales à distance du foyer tumoral et la théorie des cellules initiatrices de gliomes (CIG) ou cellules souches neurales tumorales (22). Ce sont des cellules dotées d'un potentiel proliférateur infini (auto-renouvellement, prolifération clonale asymétrique) et de mécanismes moléculaires leur permettant de résister aux agents thérapeutiques génotoxiques. Une faible quantité de ces cellules est capable de former une tumeur, contrairement à un grand nombre de cellules tumorales différenciées (23). Bien qu'en faible proportion, elles seraient responsables de l'initiation de la tumeur et de la récurrence après traitement.

3. Physiopathologie

Il existe deux types de GBM : les GBM primaires (ou *de novo*) et les GBM secondaires (développés sur une tumeur astrocytaire bénigne). La majorité des cas (> 90%) sont des glioblastomes primaires qui se développent rapidement, sans preuve clinique ou histologique d'une lésion précurseur de grade inférieur. Ils affectent principalement les personnes âgées (> 60 ans) et se caractérisent par une histoire clinique courte (< 3 mois). Les glioblastomes secondaires se développent à partir de la transformation anaplasique d'un gliome infiltrant de grade II ou III et se manifestent chez des patients plus jeunes (45 ans). L'histoire clinique est plus longue et le pronostic est meilleur (24).

Les anomalies génétiques et moléculaires diffèrent selon qu'il s'agit d'un glioblastome primaire ou secondaire. Les GBM *de novo* sont caractérisés par une amplification du récepteur au facteur de croissance épithélial (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) (40% des cas), des mutations de PTEN (Phosphatase and TENsing homolog) (25%), mais plus rarement des mutations de TP53 (Tumor suppressor p53) (28%) et d'IDH1 ou 2 (Isocitrate DeHydrogenase) (< 10%). En revanche, dans les GBM secondaires, les mutations de TP53 sont plus fréquentes (65%) ainsi que celles d'IDH1 ou 2 (50 à 85%). Les mutations de PTEN (4%) et d'EGFR (8%) sont plus rares. Dans les deux types de GBM, les altérations du chromosome 10 sont fréquentes alors que les délétions 1p ou 19q sont plus rares dans les GBM que dans les oligodendrogliomes ; les codélétions sont rares (0 à 5%) (25).

Le degré de malignité et d'agressivité des GBM se traduit par la néo-angiogenèse qui correspond à la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux primitifs. Celle-ci est déclenchée par l'altération de l'équilibre entre les facteurs pro- et anti-angiogéniques au siège de la tumeur. La croissance tumorale rapide induit un environnement appauvri en oxygène et crée des zones de nécrose. En réponse à l'hypoxie, les cellules tumorales bordant la nécrose s'organisent et expriment de façon importante Hypoxia Inducible Factor- α (HIF1- α). HIF1- α augmente leur sécrétion de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui diffuse dans l'environnement tumoral et stimule la prolifération et la migration des précurseurs endothéliaux à l'origine du développement des néo-vaisseaux (26). Ces néo-vaisseaux sont anormaux, fragiles et perméables, contribuant à l'œdème péri-tumoral et à l'augmentation du risque hémorragique.

4. Diagnostic

4.1. Eléments cliniques

Les patients atteints d'un GBM présentent des symptômes neurologiques divers, en fonction du volume de la tumeur et de sa localisation. Il peut s'agir d'un déficit neurologique moteur, sensitif et visuel, d'un trouble des fonctions supérieures, cognitives et langagières. Un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) peut apparaître ; il peut être lié à la croissance tumorale, à une réaction œdémateuse péri-tumorale importante, ou à un blocage des voies d'écoulement du LCS (liquide cérébro-spinal) qui entraîne une hydrocéphalie obstructive. Les crises d'épilepsie, qu'elles soient partielles, secondairement généralisées, ou généralisées d'emblée, ne sont pas rares et concernent 20 à 25% des patients avec un GBM.

L'état neurologique général du patient est évalué en début de maladie, après la chirurgie et au cours du traitement avec cotation du Performance Status (PS) de l'OMS et/ou de l'indice de Karnofsky (KPS). Les troubles cognitifs peuvent être quantifiés par le test Mini Mental Status (MMS) ou par le Montreal Cognitive Assessment (MoCA). L'évaluation neuropsychologique et langagière permet de guider la rééducation et d'évaluer l'impact de chaque thérapeutique (27). La latéralité de la tumeur et les caractéristiques du patient aussi bien sociales (niveau d'étude, profession) que physiques (poids, taille) sont également étudiées. Les facteurs cliniques de bon pronostic sont : l'âge (< 60 ans), un KPS > 70, l'absence de déficit neurologique et cognitif (MMS \geq 27) et une localisation frontale de la tumeur (28).

4.2. Eléments d'imagerie

En cas de suspicion d'un GBM, plusieurs techniques d'imagerie sont réalisées en vue de confirmer le diagnostic : un scanner sans et avec injection de produit de contraste et une IRM cérébrale « multi-modalités » en séquences T1, T1 injectée, T2, FLAIR, diffusion, perfusion et spectroscopie. Le but est de localiser la tumeur, de préciser ses rapports avec les structures anatomiques, d'analyser ses caractéristiques et d'évaluer son étendue : unique, multifocale (au moins deux foyers indépendants prenant le contraste, séparés d'au moins 1 cm), diffus avec envahissement d'au moins trois lobes cérébraux contigus (gliomatose) (29). Cela permet également d'apporter des arguments pour le diagnostic différentiel d'autres lésions cérébrales (métastases, abcès, lymphome cérébral, radionécrose, lésion inflammatoire du SNC,

foyers de contusion, ischémie) et de faire le bilan d'éventuelles complications (hémorragie intra-tumorale, engagement cérébral, hydrocéphalie, méningite tumorale).

4.3. Eléments d'anatomo-pathologie et biomarqueurs

La neuro-imagerie ne permettant pas d'être assez spécifique sur le diagnostic de GBM, il est nécessaire de réaliser une analyse histologique de la tumeur (30). Celle-ci peut être faite à partir d'un échantillon tumoral (biopsie) ou sur la pièce opératoire issue de l'exérèse tumorale.

La classification OMS 2007 place les GBM parmi les tumeurs astrocytaires et les distingue selon différents aspects histologiques (10). Toutefois, cette classification histologique a des limites. Les critères étant subjectifs, elle manque de reproductibilité, avec un taux de discordance intra- et inter-observateurs pouvant être important (31). Elle manque également de précision pronostique car il existe plusieurs sous-types moléculaires au sein d'un même sous-type histologique. Les biomarqueurs complètent l'analyse histologique, et semblent avoir une valeur pronostique et prédictive supérieure à la classification morphologique seule (32).

Les marqueurs biologiques couramment recherchés correspondent à la mutation de certains gènes (TP53, IDH1/2, PTEN, EGFRvIII), à des modifications chromosomiques (délétion 10q, 1p, 19q) ou à la dysrégulation épigénétique de certains gènes (méthylation de MGMT). La détermination de ces marqueurs moléculaires permet d'identifier les patients avec un pronostic plus favorable ou ceux ayant davantage de chance de répondre à l'agent alkylant utilisé au cours de la chimiothérapie (33).

5. Traitements

5.1. Chirurgie

5.1.1. Principes

La chirurgie est l'élément clé de la prise en charge, que ce soit dans le cadre d'une exérèse ou d'une biopsie (34). Il s'agit souvent de l'approche thérapeutique initiale pour d'une part, réduire la tumeur afin de diminuer l'effet de masse et d'autre part, pour obtenir des tissus en vue du diagnostic. La résection tumorale a une valeur pronostique ; il faut privilégier la résection tumorale maximale à condition que les fonctions neurologiques ne soient pas compromises (35).

5.1.2. Biopsie

La biopsie est réalisée lorsque le patient ne peut pas bénéficier d'une exérèse à cause de son état général et/ou de comorbidités contre-indiquant une exérèse, de doute avec une tumeur « non chirurgicale » (lymphome, lésion inflammatoire), d'un caractère trop diffus (bi-hémisphérique, gliomateuse), de la localisation (atteinte des noyaux gris centraux, du tronc cérébral...).

Le but est d'obtenir un tissu analysable en quantité suffisante et représentatif de la tumeur (prise de contraste). Différentes techniques peuvent être utilisées, en fonction des habitudes de l'opérateur, du matériel disponible et de la localisation tumorale. On distingue les biopsies à ciel ouvert et les biopsies stéréotaxiques avec ou sans cadre. La stéréotaxie est une technique utilisée en neurochirurgie pour atteindre des zones du cerveau avec une précision millimétrique. Elle permet de définir la position d'une structure grâce à un système de coordonnées dans l'espace. L'espace de référence (dit stéréotaxique) est obtenu le plus souvent grâce à la fixation d'un cadre sur le crâne du patient. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire et plus approprié de réaliser le prélèvement d'une quantité substantielle de tissu pathologique. Dans cette perspective, une craniotomie (ouverture du crâne par la découpe d'un petit volet osseux) est réalisée permettant un accès optimal à la lésion et l'obtention d'un prélèvement de plus grande taille (36).

5.1.3. Résection chirurgicale

5.1.3.1. Étendue de l'exérèse et survie

L'exérèse « complète » d'un glioblastome est définie par l'absence de prise de contraste résiduelle sur l'IRM post-opératoire immédiate qui doit être réalisée dans les 48 à 72h après la chirurgie (6). Elle est à différencier de l'exérèse « subtotale » (au minimum 98% de la prise de contraste réséquée) et « partielle » (< 98% de la prise de contraste réséquée). En pratique, l'infiltration tumorale s'étend au-delà de la prise de contraste et il est donc très difficile de réséquer l'intégralité des cellules tumorales. Le seuil d'étendue de résection à partir duquel il existe un bénéfice oncologique (survie médiane et survie sans progression) n'est donc pas clairement établi ; il est par exemple de 98% pour Lacroix *et al.* (35), 78% pour Sanai *et al.* (37), 90% pour Orringer *et al.* (38), 95% pour Chaichana *et al.* (39). Stummer *et al.* (40) évaluent au cours d'un essai la qualité de l'exérèse indépendamment de la technique. Une exérèse complète avec absence de résidu sur l'IRM post-opératoire est un facteur de bon pronostic, indépendant, statistiquement significatif, avec une médiane de survie globale de 16,7 mois versus 11,8 mois en cas de résidu ($p < 0,0001$).

5.1.3.2. Aides techniques

L'évaluation de la qualité de l'exérèse a longtemps reposé uniquement sur l'impression du chirurgien qui se basait sur la coloration, la consistance et le caractère plus ou moins hémorragique du tissu en fin de résection. Toutefois des discordances importantes par comparaison avec l'IRM post-opératoire précoce ont été démontrées avec une surestimation de l'exérèse par le chirurgien de près de 30% (41). De nouvelles techniques ont été développées pour aider le neurochirurgien à optimiser l'exérèse chirurgicale mais elles ont certaines limites.

5.1.3.2.1. Techniques courantes d'aide à la résection

Il est possible de distinguer 2 types d'aides techniques à la résection : celles qui permettent d'apprécier les limites tumorales : neuronavigation, échographie per-opératoire, IRM

per-opératoire ; et celles qui permettent d'identifier les structures fonctionnelles comme la cartographie per-opératoire corticale et sous-corticale, en condition éveillée ou endormie.

- la neuronavigation (ou chirurgie guidée par ordinateur) : elle est actuellement la méthode de référence disponible dans tous les blocs opératoires. Le principe est de se servir de l'imagerie pré-opératoire du patient et de l'intégrer dans une station de travail présente lors de l'intervention pour se guider en temps réel à l'aide d'un stylet. Cette technique est utile essentiellement pour l'abord chirurgical (centrage de la craniotomie), et pour localiser les tumeurs profondes qui n'affleurent pas au cortex. Elle présente l'inconvénient de perdre de sa précision en cas de déplacement cérébral ce qui arrive du fait de la levée de l'effet de masse tumorale lors du geste chirurgical. Dans une étude randomisée évaluant l'apport de la neuronavigation dans la qualité de l'exérèse chirurgicale, il n'y a pas de différence significative entre le groupe avec neuronavigation et le groupe sans neuronavigation (42).

- l'échographie per-opératoire : isolée ou couplée à la neuronavigation, elle donne des informations en temps réel sans être soumise au shift cérébral. Elle est facile d'utilisation et son coût est faible, mais elle n'a d'intérêt qu'une fois la surface corticale atteinte, elle est opérateur dépendant, elle interrompt le geste chirurgical pour acquérir l'image et les remaniements parenchymateux per-opératoires du tissu tumoral ne sont pas distingués clairement (43-45).

- l'IRM per-opératoire : elle permet de s'affranchir des limites de la neuronavigation. Une étude randomisée monocentrique a démontré un taux plus important d'exérèses complètes dans le groupe « IRM per-opératoire » (96%) que dans le groupe « contrôle » (68%, $p = 0,023$), sans résultat significatif sur la survie sans progression (226 versus 154 jours, $p = 0,083$) (46). Cet outil semble intéressant essentiellement dans les cas où le chirurgien a un doute sur un éventuel résidu en fin d'exérèse, lorsque celle-ci n'est pas conduite selon des limites fonctionnelles. Il présente cependant une lourdeur d'utilisation et un coût d'investissement majeur (47).

- la cartographie corticale et sous-corticale par stimulation électrique directe : le principe est de réséquer le parenchyme concerné par la tumeur selon des limites fonctionnelles (et pas tumorales). Elle peut être réalisée en condition endormie pour cartographier l'aire motrice primaire et le faisceau pyramidal, ou éveillée pour cartographier les aires et réseaux moteurs modulateurs, sensitifs, sensoriels, les fonctions « supérieures » comme le langage, la cognition spatiale, la cognition sociale et les fonctions exécutives.

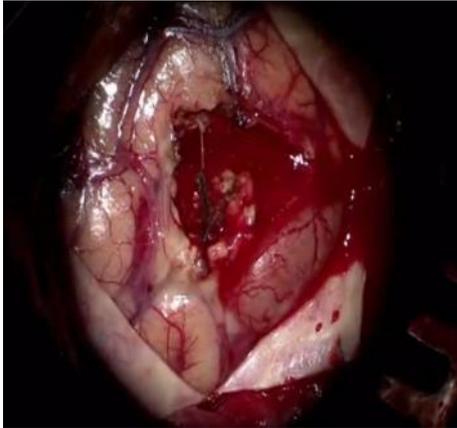
Cette technique est le gold standard de la chirurgie des gliomes de bas grade (48), mais elle est moins facilement réalisable dans le cas de glioblastomes. La population concernée est en moyenne plus âgée, avec des comorbidités et des troubles neurologiques pouvant empêcher la réalisation des tests per-opératoires. De plus, la consistance, les adhérences et la vascularisation d'un GBM rendent la chirurgie en général plus difficile et plus risquée à proximité des zones fonctionnelles. Toutefois, chez des patients sélectionnés, la chirurgie éveillée avec stimulation électrique directe peut permettre de tendre vers une exérèse « supra totale » (au-delà de la prise de contraste en IRM) en limitant au maximum les risques neurologiques, pour que le geste chirurgical ne soit pas à l'origine d'un déficit neurologique permanent chez ces patients pour qui le mauvais pronostic de la maladie rend la qualité de vie essentielle (49).

5.1.3.2.2. Exérèse guidée par fluorescence

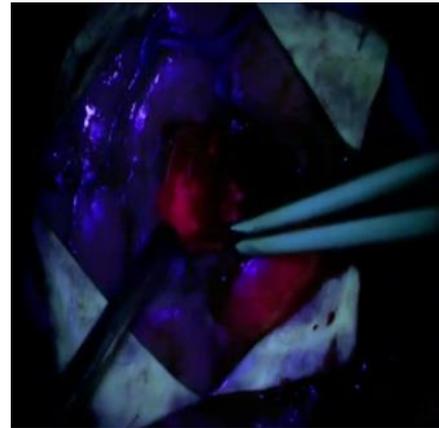
Le principe de la chirurgie d'exérèse guidée par fluorescence repose sur l'apport exogène en excès d'un métabolite endogène, l'acide 5-amino lévulinique (5-ALA). Ce dernier subit, dans la cellule tumorale, une transformation enzymatique en protoporphyrine IX (PpIX) fluorescente qui s'accumule de façon assez spécifique dans les cellules tumorales gliales. La PpIX est le précurseur immédiat de la molécule d'hème de l'hémoglobine. Après excitation par une lumière bleue, correspondant au spectre d'absorption de la PpIX (≈ 410 nm), celle-ci va émettre une lumière rouge (≈ 635 nm) en revenant à son niveau d'énergie initiale. Le patient absorbe oralement la molécule contenant du 5-ALA (Gliolan®) trois heures avant le début de l'intervention. Un microscope opératoire possédant un système de filtres optiques spécifiques est utilisé pour obtenir les longueurs d'ondes adéquates d'excitation et de réémission de l'énergie lumineuse. Il permet d'identifier avec précision les tumeurs cérébrales malignes et l'infiltration tumorale périphérique inaccessible à l'œil nu, qui apparaissent dans ce cas sous la forme d'une fluorescence rosée d'intensité variable. L'exérèse chirurgicale est en théorie complète lorsque toute la fluorescence a disparu (50).

Cette technique a réellement montré son intérêt à la suite d'une étude prospective randomisée de phase III comparant la qualité de l'exérèse chirurgicale avec ou sans utilisation de la fluorescence. La fluorescence a permis une disparition complète de la prise de contraste chez 65% des patients contre 37,5% chez ceux opérés en technique classique ($p < 0,0001$).

Il a été constaté également une augmentation significative de la survie sans progression à 6 mois (41% versus 21%, $p = 0,0078$) (51). En revanche la survie globale n'était pas significativement modifiée : 14,3 mois dans le groupe « 5-ALA » contre 13,7 mois dans le groupe témoin « lumière blanche » ($p = 0,917$). D'autres études monocentriques non randomisées récentes rapportent, avec la fluorescence, des taux de résection de 98 % de la prise de contraste sur l'imagerie précoce chez 83 % des patients et des pourcentages de survie sans récurrence à 6 mois de plus de 80 % après exérèse complète (52,53).



Vue opératoire sous microscope en lumière blanche au cours de l'exérèse



Vue opératoire sous microscope en lumière bleue : fluorescence rosée au niveau de la tumeur

Figure 1 : Résection guidée par fluorescence d'une tumeur cérébrale maligne
(d'après CHU Dinant Godinne (54))

La résection guidée par fluorescence est une technique très sensible et spécifique qui confère aux patients des avantages significatifs en augmentant le nombre de résections complètes et en améliorant la durée de survie sans progression. Bien que l'étendue de la résection chirurgicale soit un facteur pronostique important et que la qualité de la résection soit améliorée par l'utilisation de la fluorescence, cela ne permet pas d'affirmer que la résection guidée par fluorescence seule améliore la survie globale des patients présentant un GBM (55). Pour améliorer la sensibilité et surtout la spécificité de la fluorescence, certaines équipes ont proposé de mesurer la concentration de PpIX par spectrophotométrie dans différents échantillons tumoraux. Cette mesure est directement proportionnelle à la quantité de cellules et beaucoup plus sensible que la fluorescence visible dans le microscope opératoire qui est celle visible par l'œil humain (56). Des sondes miniaturisées spectrophotométriques permettant de mesurer en per-opératoire la concentration de PpIX dans des zones non fluorescentes sous microscope opératoire sont à l'étude.

La principale limite de cette technique réside dans le fait que la fluorescence semble présente également au niveau du tissu tumoral au-delà de la prise de contraste en IRM (zone infiltrante), donc dans une zone potentiellement fonctionnelle (57). Il y aurait un taux supérieur de déficits neurologiques post-opératoires lié à l'utilisation du 5-ALA (58). La technique serait donc à utiliser préférentiellement en zones dites « non éloquentes ». Pour limiter le risque de déficit neurologique permanent, certains auteurs suggèrent d'associer à la fluorescence les techniques de cartographie cérébrale (59).

5.1.3.3. Chimiothérapie *in situ*

En complément de l'exérèse chirurgicale, il est possible de réaliser une chimiothérapie locale *in situ* avec des implants de carmustine (Gliadel®). Il s'agit de pastilles correspondant à un polymère biodégradable imprégné d'une nitrosourée que le neurochirurgien place dans la cavité d'exérèse tumorale. En France, le Gliadel® a une AMM en première intention chez des patients opérés d'un gliome malin de haut grade, et en situation de récurrence dans les cas de GBM (6). Une étude rétrospective comparative non randomisée n'a pas démontré d'augmentation significative de la survie dans le groupe des patients traités par Gliadel® avec un schéma de *Stupp* (60).

Une étude randomisée de phase III comparant Gliadel® versus placebo en complément d'une radiothérapie standard a démontré une augmentation significative de la survie des patients traités par Gliadel® (61). Il faut tenir compte des complications possibles comme la fuite de LCS, l'hypertension intracrânienne ou le retard de cicatrisation qui peuvent conduire à l'altération de la qualité de vie et au retard de la mise en place de la radiothérapie.

Devant le faible niveau de preuve sur l'efficacité du Gliadel® associé au protocole standard de radiochimiothérapie par témozolomide, et le risque accru de complications potentiellement graves, l'utilisation du Gliadel® est une option thérapeutique à discuter en RCP, en fonction des conditions opératoires et de l'expérience du chirurgien en ce qui concerne ce traitement.

5.2. Traitements médicaux

5.2.1. Traitements symptomatiques

- La corticothérapie pré-opératoire permet une réduction rapide de l'œdème associé à la tumeur et une amélioration des symptômes cliniques et du score fonctionnel de Karnofsky. Le choix des glucocorticoïdes, la dose, le mode d'administration et la durée du traitement sont encore empiriques et laissés à l'appréciation du clinicien. Lorsque l'œdème péri-tumoral est symptomatique (déficit neurologique, HTIC), des doses de charge par voie intraveineuse sont couramment utilisées. Les corticoïdes ne sont pas nécessaires chez les patients sans augmentation de la pression intracrânienne ou en l'absence de déficits neurologiques associés à un œdème. Ils ne sont pas utilisés de façon prolongée après résection de la tumeur ou pour la prophylaxie lors de la radiothérapie chez des patients asymptomatiques. Une diminution des doses puis l'arrêt des corticoïdes sont recommandés afin d'éviter la toxicité associée à une exposition prolongée comme par exemple, la faiblesse musculaire, la lymphopénie et le risque d'infection, l'ostéoporose et le syndrome de Cushing (62).

- les antiépileptiques sont indiqués chez les patients présentant des crises d'épilepsie et ne sont recommandés qu'en cas de crise. Leur utilisation prophylactique péri-opératoire n'a pas prouvé son efficacité (63). Elle n'est donc pas indiquée mais de nombreuses équipes la proposent en considérant que la chirurgie parenchymateuse constitue un facteur de risque de survenue d'une crise d'épilepsie, principalement lors de la première semaine post-opératoire. Il est couramment admis de débiter un traitement prophylactique une semaine avant la chirurgie et de l'arrêter de manière précoce progressivement, 1 à 4 semaines après, en l'absence de crise. La première génération de médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et leurs dérivés) regroupe des inducteurs puissants du métabolisme, qui peuvent interférer avec les médicaments dont les agents de chimiothérapie. Il est donc préférable d'utiliser des antiépileptiques de nouvelle génération tels que la lamotrigine, le lévétiracétam, la prégabaline ou l'acide valproïque. Leur utilisation permet une introduction rapide, sur une courte période, avec peu d'effets secondaires. Le valproate de sodium aurait un effet potentialisateur de la chimiothérapie alkylante et permettrait de prolonger la survie des patients traités par témozolomide (64, 65).

5.2.2. Radiothérapie

La radiothérapie seule a longtemps été le traitement standard du GBM, avec un effet indiscutable sur la survie (66). La dose standard délivrée est de 54-60 Gy en 30-33 fractions de 1,8-2 Gy, 5 jours par semaine, en association avec le témozolomide dans le cadre du protocole de *Stupp* (5). La radiothérapie doit être débutée dans un délai de 4 à 6 semaines après la chirurgie, sous réserve d'une bonne cicatrisation du scalp. Chez les patients de plus de 70 ans, ou avec un statut OMS > 2, une dose de 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy (67) ou une dose de 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy (68) peut être envisagée. Les principales complications de la radiothérapie sont l'asthénie, une alopecie localisée, des troubles cognitifs, une radionécrose focale et une leuco-encéphalopathie.

5.2.3. Chimiothérapies anticancéreuses et thérapies ciblées

5.2.3.1. Témzolomide

L'utilisation du témozolomide en chimiothérapie concomitante, associé à la radiothérapie, puis de façon adjuvante, améliore significativement la médiane de survie ainsi que la survie à 2 ans et à 5 ans. Ce protocole dit de *Stupp* constitue la norme actuelle de soins pour les patients atteints de GBM jusqu'à 70 ans (5, 69) et est modulé pour traiter les patients âgés de plus de 70 ans. Le témozolomide est administré tous les jours pendant la radiothérapie, soit durant un total de 6 semaines, puis 5 jours de suite toutes les 4 semaines pendant 6 cycles en traitement adjuvant, après la fin du traitement de la radiothérapie. Ce standard thérapeutique a été validé par plusieurs études sur des populations avec des effectifs importants (70-72). Les principaux effets secondaires du témozolomide sont l'alopecie, l'asthénie, les nausées et vomissements, l'anorexie, les troubles digestifs et la toxicité hématologique (plaquettes et leucocytes essentiellement).

Il a été démontré que le bénéfice du témozolomide est plus important dans le sous-groupe de patients porteurs de la méthylation du promoteur du gène MGMT, avec une médiane de survie de 21,7 mois versus 12,7 mois pour ceux exprimant MGMT non méthylé (73). La détermination de la méthylation du gène MGMT et la stratification des patients en fonction de leur statut MGMT sont réalisées la plupart du temps dans les études prospectives. En théorie, des stratégies alternatives devraient être proposées pour les patients avec MGMT

non méthylé mais en l'absence d'alternatives efficaces, le protocole de *Stupp* reste la norme de soins pour la majorité des patients atteints de GBM.

5.2.3.2. Bévacicumab

Le bévacizumab (AVASTIN®) est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le VEGF circulant. Le VEGF est le principal médiateur du processus d'angiogenèse. Il favorise la survie des vaisseaux tumoraux, augmente la perméabilité de ces vaisseaux et stimule la croissance de nouveaux vaisseaux tumoraux. Le mécanisme d'action du bévacizumab est présenté dans la figure 2. Il induit une involution des vaisseaux existants, une normalisation des vaisseaux survivants et une inhibition de la formation des néo-vaisseaux et de la vascularisation récidivante.

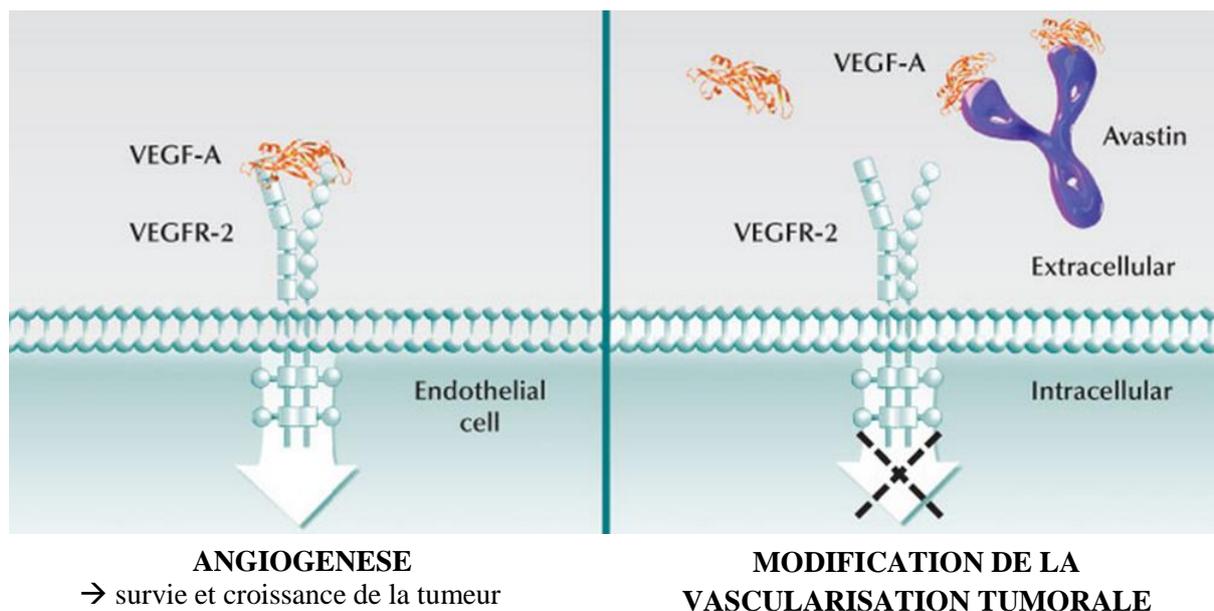


Figure 2 : Mécanisme d'action du bévacizumab (d'après Genentech (74))

La posologie est de 10 mg/kg par voie intraveineuse sur 90 min tous les 15 jours. Le bévacizumab permet d'obtenir de 30 à 50% de réponses chez les patients porteurs de GBM en rechute après radiochimiothérapie. La survie sans progression à 6 mois est de l'ordre de 40% (75). Le taux élevé de réponses a été confirmé par une méta-analyse (76). Le bévacizumab semble augmenter la survie sans progression à 6 mois par rapport aux

nitrosourées, mais pas la survie globale. Les principaux effets secondaires du bévacizumab sont l'asthénie, l'hypertension artérielle, les thromboses veineuses profondes, les perforations digestives, les hémorragies massives et le retard de cicatrisation. L'évaluation de la réponse au bévacizumab est difficile car les réponses en clinique et en imagerie ne sont pas systématiquement corrélées.

Deux essais randomisés de phase III récemment publiés avaient pour objectif d'évaluer l'effet de l'association du bévacizumab au traitement standard en première ligne après exérèse tumorale ou biopsie d'un GBM (77, 78). Les résultats étaient globalement similaires, montrant une prolongation de 3 à 4 mois de la survie sans progression mais aucun effet significatif sur la survie globale. Seule divergence observée : l'étude RTOG-0825 expose une dégradation de la qualité de vie rapportée par les patients ainsi que l'aggravation de la fonction neurocognitive avec le bévacizumab. En revanche, l'essai AVAGlio montre une amélioration de la qualité de vie, un indice KPS maintenu et des doses réduites de corticoïdes. D'un point de vue économique, l'utilisation du bévacizumab en première ligne est plus coûteuse que son utilisation en deuxième ligne (79) et les bénéfices retirés par le patient sont moins importants.

Concernant les différentes associations du bévacizumab, l'association à l'irinotécan (125 mg/m² tous les 15 jours, conjointement à l'injection de bévacizumab), n'apporte pas d'avantage en termes de survie par rapport au bévacizumab seul et ne semble pas être très bien tolérée par les patients, notamment sur le plan digestif (80).

Les associations d'autres molécules avec le bévacizumab n'ont pas fait leurs preuves et sont réalisées essentiellement dans le cadre d'essais cliniques. L'essai de phase II BELOB, multicentrique et randomisé, s'intéresse à l'association bévacizumab/lomustine (81). Trois bras ont été testés : lomustine seule, bévacizumab seul et bévacizumab + lomustine. Les patients devaient être en bonne forme clinique (indice de performance de 0, 1 ou 2, selon l'OMS) et présenter un GBM en première progression après le traitement standard de première ligne. En raison d'une toxicité hématologique (thrombopénie) et après un amendement au protocole, la posologie de la lomustine – initialement de 110 mg/m² – a été réduite à 90 mg/m² dans le bras combiné. Les résultats de l'étude se sont avérés prometteurs : le taux de survivants à 9 mois était respectivement de 43%, 38% et 63 %. La médiane de survie globale était respectivement de 8 mois, 8 mois et 12 mois. La toxicité du traitement combiné avec les doses réduites de lomustine était acceptable. L'EORTC a lancé l'étude de phase III pour confirmer les résultats.

L'association bévacizumab/fotémustine a également été évaluée au cours de la récurrence. Bien que l'association présente une bonne tolérance chez les patients traités (82), Soffietti *et al.* (83) et Liu *et al.* (84) n'ont pas réussi à démontrer la supériorité de la combinaison de ces deux molécules par rapport à l'utilisation individuelle de chacune. La question de l'avantage potentiel de l'ajout d'une nitrosourée en termes de survie pour les patients avec un GBM récidivant reste donc légitime.

À l'heure actuelle, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a uniquement approuvé l'utilisation du bévacizumab en monothérapie dans le glioblastome récurrent (85) mais pas en traitement de première ligne. Le Japon a récemment approuvé les deux indications tandis que l'Europe n'en a approuvé aucune, en raison du manque de preuve directe de l'augmentation de la survie (86). En pratique, le bévacizumab est volontiers utilisé en 2^{ème} ligne de traitement hors AMM, seul ou en association avec une chimiothérapie.

6. Soins de support

Les soins de support sont une option à privilégier si la lésion est volumineuse et non réséquable, si elle est plurifocale ou chez des patients dont l'indice de Karnofsky est inférieur à 50. Ils visent à maintenir la meilleure qualité de vie possible pour le patient et à soutenir la famille et les aidants. La prise en charge est pluridisciplinaire, faisant intervenir le médecin traitant, l'oncologue, le médecin de soins palliatifs, le psychologue, le kinésithérapeute, le psychomotricien ou encore l'assistante sociale.

7. Suivi et évolution des GBM

Pour évaluer la réponse thérapeutique, les critères RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) (87) distinguent :

- les critères cliniques : état neurologique (amélioration, stabilité, aggravation), tolérance, dose de corticoïdes (sevrage, diminution, stabilité, augmentation), qualité de vie ;
- les critères IRM : intérêt de la volumétrie, évolution de la prise de contraste dans les 2 dimensions et de l'hyper-signal T2/FLAIR, apparition de nouvelles lésions.

En fonction de l'évolution de ces critères, les réponses sont classées en : réponse complète, réponse partielle, stabilité, progression.

La récurrence est la règle dans le cas des glioblastomes et il n'y a pas de consensus concernant sa prise en charge (34). Une nouvelle intervention chirurgicale est la première option à envisager. La décision doit être discutée en RCP et se base en général sur les traitements déjà reçus par le patient, son âge, son état général, le délai de récurrence et son aspect en imagerie.

Il est tout d'abord nécessaire de différencier une récurrence tumorale d'une pseudo-progression, ou d'une radionécrose, qui sont les deux diagnostics différentiels principaux. La pseudo-progression survient habituellement dans les 12 semaines qui suivent la fin de la radiothérapie et évolue favorablement (88). La radionécrose, qui survient dans 7,1 à 9,3% des cas après la radiochimiothérapie concomitante (89), est parfois difficile à différencier d'une progression tumorale, tant sur le plan clinique que radiologique.

8. Thérapeutiques innovantes ou en cours de développement dans le GBM

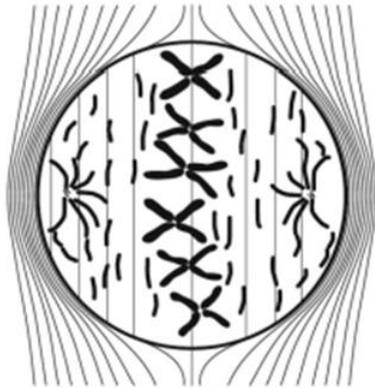
8.1. Tumor Treating Fields Novo-TTF

La thérapie par « Tumor Treating Fields » (TTFields ou TTF) repose sur l'utilisation de champs électriques alternatifs, d'une fréquence intermédiaire de 200 kHz, qui pénètrent dans le cerveau. Le dispositif non invasif est constitué d'un système portable qui délivre le courant électrique administré via des réseaux de transducteurs à usage unique, appliqués au niveau du cuir chevelu. Le patient doit utiliser le système de manière continue.



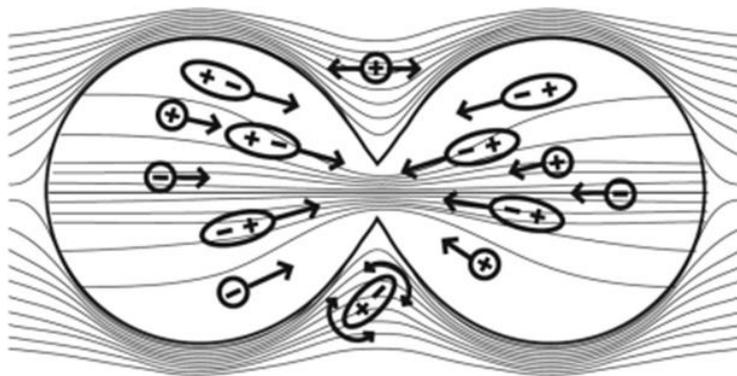
Figure 3 : Le système Novo-TTF-100A (d'après Turner (90))

Les champs électriques délivrés interagissent avec des composants cellulaires chargés et perturbent la division cellulaire, interfèrent dans l'assemblage des organites et induisent la mort cellulaire (91).



1) **En métaphase** : Alignement des dimères de tubuline polaires dans la direction du champ électrique externe appliqué.

→ Interférence dans la polymérisation normale du fuseau mitotique.



2) **En anaphase** : Action du champ électrique non uniforme formé dans les cellules en division.

→ Migration des macromolécules et des organites chargés et polaires vers la zone de clivage de la cellule

Figure 4 : Les effets de la thérapie par TTF sur les structures intracellulaires au cours de la mitose (d'après Gutin (92))

Dans un essai de phase III comparant l'utilisation de TTFields au meilleur traitement par chimiothérapie dans le cas d'un GBM récidivant, le traitement avec TTFields aboutit à une survie globale et une survie sans progression comparables à celles trouvées avec une chimiothérapie, mais avec une toxicité considérablement réduite et une amélioration de la qualité de vie (93). L'évènement indésirable le plus fréquent associé aux TTFields est une irritation cutanée de grade 1 ou 2 au niveau des sites d'applications des électrodes sur le scalp (94). Elle peut être prise en charge par l'application locale de corticostéroïdes et en déplaçant légèrement les électrodes lorsqu'elles sont remplacées. Il n'y a pas d'augmentation des effets secondaires neurologiques tels que des crises d'épilepsie avec l'utilisation du dispositif, il y a moins de toxicités hématologiques de grade 2 ou supérieur et moins d'effets indésirables gastro-intestinaux par rapport à un traitement par chimiothérapie.

Devant ces résultats montrant une efficacité équivalente et une toxicité moindre, la FDA aux États-Unis a approuvé en avril 2011 l'utilisation du système NovoTTF-100A pour les patients adultes (≥ 22 ans) atteints de GBM récidivant. Les modalités pour une utilisation optimale du dispositif restent à déterminer puisque les champs électriques appliqués sont distribués de façon non homogène au niveau du cerveau (95, 96). Il en est de même pour sa combinaison avec les traitements conventionnels pour obtenir la meilleure synergie possible.

Au vue de leur succès dans le traitement du GBM récidivant, les TTFields ont fait l'objet d'études pour déterminer s'ils pouvaient constituer une option thérapeutique pour le GBM nouvellement diagnostiqué. Ainsi l'EF-14, essai de phase III multicentrique prospectif, évalue l'ajout de TTFields au témozolomide chez les patients atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqué (97). L'étude a inclus 695 patients qui avaient en commun d'avoir terminé le traitement standard témozolomide + radiothérapie sans aucun signe de progression de la maladie pendant les 7 dernières semaines. Ceux avec des appareils électriques implantés ont été exclus. Les patients ont ensuite été randomisés pour recevoir soit les TTFields (> 18 h par jour) associés au témozolomide adjuvant, soit le témozolomide seul. Le critère principal retenu était la survie sans progression ; les critères secondaires étaient la survie globale et la sécurité d'utilisation. L'addition de TTFields au témozolomide a significativement amélioré la survie sans progression (7,1 mois versus 4,2 mois, $p = 0,0010$) et une tendance à l'amélioration de la survie globale a été observée dans ce même groupe.

8.2. Immunothérapie

Le but de l'immunothérapie est d'induire une réponse immunitaire du patient contre sa propre tumeur. Il s'agit d'un exemple de prise en charge personnalisée des patients. Un essai de phase III évalue l'efficacité du DCVax-L dans le cas d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué (98). Pour éduquer la réponse immunitaire innée à reconnaître les cellules tumorales et les détruire, le DCVax-L est fabriqué en utilisant les tissus de la tumeur du patient, ainsi que des cellules dendritiques de tissus sains (99, 100). Les cellules dendritiques différenciées sont mises en présence de la biopsie tumorale et sont ensuite réintroduites chez le patient, ce qui favorise l'agrégation des cellules T et l'élimination des cellules tumorales. Le DCVax-L est administré 3 fois par voie intradermique avec 2 semaines d'intervalle entre chaque administration.

L'étude ReACT évalue l'association rindopepimut/bévacizumab versus bévacizumab seul chez les patients atteints de glioblastome récurrent (101). Le rindopepimut est un vaccin expérimental qui cible EGFRvIII, qui est une variante du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), spécifique de la tumeur (102). L'expression de EGFRvIII est en corrélation avec un faible taux de survie à long terme dans des études cliniques chez des patients atteints de GBM. L'association permet une amélioration significative du taux de survie sans progression à 6 mois et de la survie globale.

8.3. Virus oncolytiques

Les virus oncolytiques ont une utilisation potentielle dans le traitement des GBM. Ces virus ne sont pas capables de se répliquer, sauf dans des populations de cellules spécifiques telles que les cellules tumorales. Le virus sélectionné trouve sa cellule hôte par l'identification de marqueurs de surface, se multiplie dans la cellule et la détruit. Ces virus sont facilement manipulés génétiquement et sont efficaces à moins que le patient n'ait une immunité préexistante. La sélection des virus dépend des récepteurs visés. Dans les cas des GBM, EGFRvIII, PDGFR, et IL-13R sont des récepteurs cellulaires ciblés pour la production de virus oncolytiques (103).

8.4. Inducteurs de la mort cellulaire non apoptotique

Sélectionné après un screening phénotypique, le Vacquinol-1 a montré sa capacité à induire la mort cellulaire non-apoptotique dans les cellules de GBM (104). La mort cellulaire résulte de la formation de vacuoles à l'intérieur des cellules. Ces vacuoles augmentent de taille et s'accumulent, ce qui conduit à la redistribution du cytoplasme provoquant une rupture de la membrane cellulaire. Étant donné que le Vacquinol-1 tue les cellules cancéreuses via un mécanisme qui ne nécessite pas que les cellules soient en train de se multiplier, les chercheurs suggèrent qu'il pourrait également détruire les cellules tumorales quiescentes et ainsi diminuer le risque de récurrence. De plus, comme le Vacquinol-1 cible une voie biologique différente de celles déjà visées par les thérapies actuelles, il pourrait éventuellement être efficace contre les tumeurs résistantes aux traitements conventionnels.

PARTIE II

ANALYSE MEDICO-ECONOMIQUE

1. Justification de l'étude

Notre travail fait suite à une étude originale conduite entre 2012 et 2013, qui avait pour objectif d'étudier l'impact médico-économique des nouvelles stratégies de prise en charge du glioblastome en comparant 2 cohortes de patients avec un glioblastome nouvellement diagnostiqué en 2004 et en 2008, au sein de l'hôpital Pierre Wertheimer à Lyon (9).

La justification de cette précédente étude reposait essentiellement sur des modifications importantes dans la prise en charge thérapeutique des patients sur ces deux périodes. Parmi celles-ci, le protocole de *Stupp* (5), qui repose sur l'association entre la radiothérapie et la chimiothérapie par témozolomide, est devenu à partir de 2005 le schéma standard de prise en charge initiale chez les patients de moins de 70 ans (2). De plus, en 2007, l'association bévacizumab/irinotécan a montré un bénéfice sur le taux de réponse et la survie sans progression à 6 mois (105).

Depuis 2008, il n'y a pas eu de bouleversements dans la prise en charge du GBM, mais il semble intéressant de savoir dans quelle mesure les évolutions observées entre 2004 et 2008 se sont confirmées en 2011 et si cela a impacté le coût de prise en charge des patients.

L'utilisation du bévacizumab associé à l'irinotécan était en passe de devenir le nouveau standard à la récurrence, avec des résultats encourageants des essais de phase II (80, 106) et une autorisation de la FDA pour une utilisation du bévacizumab en cas de récurrence du GBM (85). Cependant, en Europe, son utilisation reste au cœur des débats du fait de l'avis négatif émis par l'European Medicines Agency (EMA) pour son utilisation en rechute (86). Parallèlement, de récentes études se sont intéressées au recours au bévacizumab en première ligne, en association à la radiochimiothérapie (77, 78). Les résultats montrent une amélioration de la durée de survie sans progression avec une administration précoce du bévacizumab. En revanche, il n'y a pas d'amélioration de la survie globale et davantage d'évènements indésirables avec un degré de sévérité élevé ont été observés. L'étude RTOG-0825 montre également un déclin des fonctions neurocognitives et une altération de la qualité de vie chez les patients ayant reçu du bévacizumab, ce qui contraste avec les observations de l'étude AVAGlio. De plus, le protocole optimal de l'emploi du bévacizumab doit être clairement défini.

Le coût des stratégies de prise en charge du GBM, mises en place et utilisées dans la pratique courante, n'est pas très bien documenté. Il est proposé ici d'actualiser l'évaluation des pratiques, en comparant les 2 précédentes cohortes de 2004 et de 2008 à une troisième cohorte plus contemporaine, qui inclut des patients diagnostiqués en 2011. Cette étude requiert une étape d'actualisation, d'une part dans le suivi des patients des périodes 1 et 2 encore en vie à la date des dernières nouvelles (DDN) de la précédente étude et d'autre part des coûts des ressources médicales consommées car ceux-ci seront calculés à partir des tarifs officiels de 2014.

Nos objectifs ont été de décrire les pratiques de soins pour des patients avec un GMB nouvellement diagnostiqué en 2011, d'évaluer le coût et l'efficacité de la prise en charge puis de comparer les résultats avec ceux obtenus pour les patients des cohortes de 2004 et de 2008. Ce suivi nous permettra d'avoir un recul d'une décennie sur les évolutions de la prise en charge des patients avec un GBM.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Méthodologie générale

Il s'agit d'une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte, comportant une évaluation médico-économique qui permet de mettre en parallèle l'évolution de la survie des patients et l'évolution des coûts de prise en charge.

La prise en charge thérapeutique des patients a été relevée de la manière la plus exhaustive possible en s'intéressant aux différentes lignes de traitements reçues par les patients. Celles-ci incluent la chirurgie, la radiothérapie et les traitements par chimiothérapies, toutes natures confondues.

Le critère principal retenu pour mesurer l'efficacité clinique de la prise en charge est la survie globale, définie comme l'intervalle entre la date de diagnostic du GBM et la date du décès, quelle qu'en soit la cause, ou la DDN le cas échéant.

Le GBM est une pathologie qui figure parmi la liste des Affections de Longue Durée (ALD) prises en charge à 100% par l'Assurance Maladie (107). Les coûts ont donc été analysés selon la perspective de l'Assurance Maladie.

Les coûts retenus dans le cadre de cette étude ont été :

- 1) Les coûts directs médicaux, liés directement à la pathologie et à sa prise en charge en milieu hospitalier et en ambulatoire, en prenant en compte les molécules de chimiothérapies utilisées et facturées en sus du Groupe Homogène de Séjour (GHS).
- 2) Les coûts directs non médicaux, en se limitant aux coûts de transports sanitaires.

Les coûts indirects ou non directement liés à la maladie ont été exclus car ces données étaient souvent absentes des dossiers médicaux. La qualité de vie des patients n'a pas pu être prise en compte car ce critère n'était pas mesuré dans le cadre du suivi habituel des patients.

L'étude a nécessité de réaliser une actualisation des coûts. En effet, pour les cohortes de 2004 et de 2008 la valorisation précédente avait été effectuée à partir des tarifs en vigueur en 2012 ; les tarifs pris en compte dans notre cas sont les tarifs de 2014. De plus, la date de fin de suivi (DDN) pour les patients des périodes 1 et 2 avait été fixée à février 2013. Les patients encore vivants à cette date ont continué de bénéficier d'un suivi et les coûts de prise en charge pour ces patients ont augmenté. La nouvelle date de fin de suivi ou DDN à prendre en compte est mars 2015.

2.2. Population étudiée

Les critères de sélection des patients étaient les suivants :

Tout patient :

- 1) avec un GBM histologiquement confirmé à l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer (Lyon, France).
- 2) éligible à un traitement par radiothérapie en 1^{ère} ligne, que celle-ci ait lieu seule, suivie d'une chimiothérapie ou réalisée de façon concomitante à une chimiothérapie dans le cadre du protocole de *Stupp* (5).
- 3) avec un diagnostic établi respectivement : entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2004 pour la période 1 ; OU entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2008 pour la période 2 ; OU entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2011 pour la période 3. Les populations des périodes 1 et 2 correspondent à celles décrites précédemment par Diebold *et al.* (9).

Les patients non sélectionnés étaient ceux ayant eu un gliome de bas grade ou une chirurgie antérieure pour un gliome et ceux pour lesquels il était noté des informations manquantes ou un dossier médical non exhaustif.

2.3. Source d'information

Une base de données pour chacune des 3 périodes a été mise à disposition par le service de neuro-oncologie de l'hôpital neurologique de Lyon. Cette base présentait d'une part les caractéristiques cliniques de chacun des patients avec le sexe, la date de naissance, la date de diagnostic, le KPS pré et post-chirurgical, la DDN et l'état du patient à cette date, et d'autre part des informations concernant la prise en charge des patients avec la date et le type de la chirurgie en incluant l'utilisation potentielle de la chirurgie guidée par fluorescence, les séances de radiothérapie et les traitements reçus en situation adjuvante et à chacune des récurrences. Ces données ont été complétées et actualisées en consultant les dossiers médicaux des patients sur les deux principaux sites de prise en charge du GBM dans la région Rhône-Alpes, à savoir l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer et le Centre Léon Bérard.

2.4. Mesure des coûts

2.4.1. Identification et quantification des ressources médicales consommées

Les ressources médicales consommées qui ont été collectées sont :

- Les molécules de chimiothérapie : le coût a été calculé uniquement pour celles facturées en sus des GHS à savoir le bévacizumab, la fotémustine et les implants de carmustine. Pour le traitement des patients en ambulatoire, seule la consommation de témozolomide a été prise en compte. Un forfait de rétrocession de 22€ a été appliqué pour chaque ligne de prescription. Pour les quantités reçues par le patient et non précisées dans le dossier médical, celles-ci ont été estimées en fonction des caractéristiques des patients (poids, surface corporelle) et des dosages définis dans les protocoles de soins.
- Les séjours en hospitalisation : parmi ceux-ci, il y a 2 modes d'hospitalisation différents :
 - les séjours en hospitalisation conventionnelle d'une part, Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO) et Soins de Suite et de Réadaptation (SSR),
 - les séjours en Hospitalisation à Domicile (HAD) d'autre part.

Les longs séjours et les courts séjours sont regroupés mais uniquement ceux qui sont en relation avec la pathologie.

Ces informations ont été extraites à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Il s'agit d'une base de données nationale dans laquelle les données d'activité des hôpitaux français publics et privés sont recueillies de manière prospective. Les Groupes Homogènes de Malades (GHM) ont été valorisés sur la base des tarifs officiels de 2014. Ce sont les Départements d'Information Médicale de 10 établissements publics de la région Rhône-Alpes, où ont séjourné les patients, qui ont fourni ces données. Les données ont été complétées si besoin par les informations recueillies dans les dossiers médicaux des patients.

- Les ressources médicales annexes consommées ont été estimées après l'avis de 2 experts spécialisés dans la prise en charge des GBM. Pour chaque patient, nous avons considéré que, pendant toute la durée de son suivi, il bénéficiait de :
 - une consultation avec un oncologue tous les 2 mois à partir du diagnostic,
 - une consultation avec un neurochirurgien 10 semaines après la chirurgie et 1 an après la chirurgie,
 - une consultation avec un radiothérapeute avant la radiothérapie, puis une fois par semaine pendant les séances de rayons et une consultation par an en systématique, jusqu'au décès.
- Les examens ambulatoires de suivi du patient sont organisés de la façon suivante :
 - Une IRM de contrôle tous les 3 mois,
 - Une Numération Formule Plaquettaire (NFP) par semaine durant la radiothérapie et une NFP toutes les 2 semaines pendant la chimiothérapie.
- Le recours aux transports sanitaires a été estimé en considérant que 90% des patients pouvaient en bénéficier et qu'il y avait en moyenne 30 kilomètres entre l'institution et le domicile du patient.

Lorsque des informations étaient manquantes dans le dossier médical, par exemple pour les quantités de chimiothérapies consommées ou la durée des séjours hospitaliers, celles-ci ont été estimées en se basant sur la moyenne des ressources de même nature, consommées par les autres patients.

2.4.2. Valorisation économique des ressources médicales consommées

Tous les coûts sont exprimés en euros (€) et ont été calculés sur la base des tarifs officiels de 2014. Les tarifs des ressources médicales les plus fréquemment consommées, sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Le GHM correspond aux séjours hospitaliers présentant une double homogénéité en termes de caractéristiques médicales et de durée de séjour. Cela permet de réduire la très grande variété des séjours hospitaliers à un nombre limité de groupes de séjours. Les GHM sont codifiés sur 6 caractères alphanumériques. Pour la tarification, le GHM est traité pour tenir compte de la particularité de certains séjours, et donne lieu à définition d'un GHS. Chaque GHS fait l'objet d'une tarification forfaitaire fixée annuellement par le ministère chargé de la santé, dans le cadre de la loi de financement de la sécurité sociale, tarification fondée sur l'étude nationale des coûts à méthodologie commune (ENCC). La version 11 de la tarification (v11f) comprend au sein du même type de séjour un critère de sévérité (avec 4 niveaux) (108). Pour chaque GHS, il est défini dans le tarif des bornes basses et hautes pour la durée du séjour. En dessous de la borne basse, les ressources nécessaires pour le séjour sont obligatoirement réduites et la valorisation du GHS est minorée ; au-delà de la borne haute, les ressources nécessaires pour le séjour sont augmentées. La valorisation du GHS est alors augmentée d'un forfait journalier de dépassement.

Il y a des cas où pour un seul GHM, il y a plusieurs GHS. C'est le cas du GHM de soins palliatifs auquel correspondent 3 tarifs différents car il y a 3 situations différentes :

- Le tarif du GHS 7994 (6 184€) est facturé lorsqu'un patient est pris en charge dans une unité de soins palliatifs identifiée pour cette activité ;
- Le tarif du GHS 7993 (5 360€) est facturé lorsqu'un patient est pris en charge dans un lit identifié pour cette activité ;
- Enfin, le tarif du GHS 7992 (4 123€) est facturé dans tous les autres cas (lit non dédié, unité non dédiée).

L'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) enquête annuellement dans les établissements de santé publics et privés, sur les champs MCO, SSR et HAD. L'objectif est de produire des référentiels de coûts ou de valeurs nationales fondés sur l'observation des coûts moyens.

Tableau 1 : Tarifs utilisés pour la valorisation des GHM les plus fréquemment observés chez les patients traités pour un GBM (tarifs pour l'année 2014)

GHM (racine)	Libellé (racine)	Tarifs* des GHS en 2014 (€)
Chirurgie		
01C04	Craniotomie en dehors de tout traumatisme, âge supérieur à 17 ans	5578 – 13100**
Radiothérapie		
28Z20Z	Préparations à une irradiation externe avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV	998
28Z18Z	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, en séances	181
17K04	Autres irradiations	2378 – 11711**
Chimiothérapie		
28Z07Z	Chimiothérapie pour tumeur, en séances	396
17M06	Chimiothérapie pour autre tumeur	2303 – 3797**
17M06T	Chimiothérapie pour autre tumeur, très courte durée	870
Affections du système nerveux		
01M26	Tumeurs malignes du système nerveux	2687 – 7225**
01M26T	Tumeurs malignes du système nerveux, très courte durée	612
01M25	Epilepsie, âge supérieur à 17 ans	1511 – 6561**
01M25T	Epilepsie, âge supérieur à 17 ans, très courte durée	625
Soins palliatifs		
23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	4123 – 6184**

* : tarifs indiqués sur la base des tarifs officiels des GHS publiés pour l'année 2014

** : Valeurs minimales et maximales selon le niveau de sévérité

- Les séjours en hospitalisation conventionnelle, regroupant les séjours MCO, ont été valorisés à partir des tarifs des GHS mentionnées dans l'arrêté du 25 août 2014 (109) ;
- Les séjours HAD ont été valorisés à partir des tarifs des GHT présentés dans le même arrêté du Journal Officiel (109) ;
- Les séjours SSR ont été valorisés à partir des coûts journaliers moyens dans les établissements publics, à partir du rapport de la Sécurité Sociale publiée par la Cour des Comptes en 2014 (110) ;
- Les chimiothérapies ont été valorisées en utilisant les tarifs officiels de remboursement publiés au Journal Officiel (111-113). Pour le témozolomide, le tarif a été majoré d'une marge forfaitaire de rétrocession d'un montant de 22 € par ligne de prescription.

La valorisation a été basée sur la quantité exacte de produit consommée par le patient quelle que soit la ligne de traitement ;

- Les consultations médicales avec les différents spécialistes ont été valorisées en se basant sur le tarif issu de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels ;
- Les IRM ont été valorisées à partir de la Classification Commune des Actes Médicaux, avec une modulation du tarif prenant en compte l'utilisation du produit de contraste et le forfait d'archivage ;
- Les actes de biologie médicale (NFP) ont été valorisés à partir des tarifs de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale ;
- Le coût des transports sanitaires a été estimé à partir des données issues de la Caisse nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (110) et de la distance aller-retour moyenne retenue de 60 kilomètres entre le domicile du patient et le lieu de prise en charge.

Tableau 2 : Tarifs unitaires des consommations de soins hors séjours hospitaliers en MCO
(tarifs pour l'année 2014)

Coûts unitaires TTC en 2014 (€)	
Chimiothérapies	
Témozolomide (mg)	0,9
Bévacizumab (mg)	2,5
Fotémustine (mg)	2,6
Carmustine implants (unité)	1149
Imagerie – IRM	142
Biologie – NFP	7,8
Consultations	25
Transports – Trajet aller/retour	118
Séjours SSR (journée)	247
Séjours HAD	
du GHT 1 au GHT 31 (journée)	de 54 à 539

Le coût total de la prise en charge du GBM par patient entre la date de diagnostic et la date de décès ou la DDN a été calculé en multipliant les consommations de ressources médicales par les coûts unitaires correspondants.

2.5. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par des effectifs et des pourcentages et la comparaison des valeurs entre les différentes cohortes a été faite grâce à un test du Chi-deux ou un test exact de Fischer.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne plus ou moins l'écart-type. La comparaison a été réalisée en utilisant le test paramétrique T de Student ou le test non paramétrique U de Mann-Whitney, en fonction de la normalité de la distribution des valeurs, évaluée par le test de Kolmogorov-Smirnov.

La survie a été calculée par l'intermédiaire de l'analyse de Kaplan-Meier puis comparée en servant d'un test du log-rank.

Le seuil p retenu pour l'ensemble des tests statistiques est de 0,05. Il permet de déterminer si les différences observées entre les groupes sont significatives ou non. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SPSS Software version 20.0 (*IBM Corp., Armonk, NY, USA*).

3. Résultats

3.1. Population

Les résultats des différentes périodes ont été comparés deux à deux, c'est-à-dire 2004 versus 2011 et 2008 versus 2011. Il n'y a pas de différences significatives entre les 3 cohortes concernant les caractéristiques cliniques des patients au moment du diagnostic. Celles-ci sont présentées dans le tableau 3. Des données similaires sont retrouvées pour l'âge des patients au diagnostic (âge médian de 61 ans) avec une faible proportion de patients âgés de plus de 70 ans, le sexe ratio est de 1,8 pour chacune des 3 périodes, le score KPS au moment du diagnostic a une médiane à 80% et la localisation de la tumeur est à prédominance unilatérale.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

	Période 1		Période 2		Période 3		P
	N = 49		N = 73		N = 95		
	Moyenne ± écart-type		Moyenne ± écart-type		Moyenne ± écart-type		
	N (%)		N (%)		N(%)		
Age au diagnostic	60,2 ± 11,0		59,9 ± 11,0		59,2 ± 10,7		NS
≥ 70 ans	9	(18%)	12	(16%)	13	(14%)	NS
Répartition H/F	32/17	(65/35%)	46/27	(63/37%)	62/33	(65/35%)	NS
Score KPS au diagnostic	82,4 ± 15,7		81,1 ± 12,1		77,1 ± 14,3		NS
Localisation tumeur							
Droite	26	(53%)	37	(51%)	41	(43%)	NS
Gauche	21	(43%)	35	(48%)	49	(52%)	
Bilatérale	0	(0%)	1	(1%)	5	(5%)	
Inconnue	2	(4%)	0	(0%)	0	(0%)	

NS : test non significatif avec seuil à 5%

3.2. Prise en charge oncologique

3.2.1. Prise en charge chirurgicale

La prise en charge initiale repose sur un acte chirurgical qui peut être une biopsie ou une exérèse selon les caractéristiques de la tumeur et du patient. Le tableau 4 présente le type de chirurgie réalisée au cours de la prise en charge du GBM nouvellement diagnostiqué.

Tableau 4 : Traitement chirurgical initial

	Période 1		Période 2		Période 3		p	p
	N = 49		N = 73		N = 95			
	N (%)		N (%)		N (%)		2004 vs 2011	2008 vs 2011
Biopsie	18	(37%)	41	(56%)	47	(50%)		
Exérèse partielle	12	(24%)	17	(23%)	4	(4%)	<0,05	<0,05
Exérèse complète	19	(39%)	15	(21%)	44	(46%)		
<i>Exérèse guidée par fluorescence</i>	0	(0%)	4	(6%)	19	(20%)	<0,05	<0,05

NS : test non significatif avec seuil à 5%

La chirurgie constitue la première étape dans la prise en charge du GBM. Plus l'exérèse peut être complète macroscopiquement, plus le pronostic du patient s'améliore (35). En comparant les 3 périodes, la proportion de biopsies par rapport à celle d'exérèses se maintient et en parallèle les exérèses macroscopiquement complètes sont plus nombreuses que les exérèses partielles. La chirurgie guidée par fluorescence est davantage employée puisque 20% des patients en ont bénéficié en 2011, contre 6% en 2008 et aucun patient en 2004 ($p < 0,05$).

3.2.2. Prise en charge en situation adjuvante

Le tableau 5 résume la prise en charge des patients en situation adjuvante. Après la chirurgie initiale, l'évolution de la prise en charge observée entre 2004 et 2008 se confirme en 2011. La grande majorité des patients est traitée par radiochimiothérapie dans le cadre du protocole de *Stupp*. Entre 2004 et 2008, les patients étaient deux fois plus nombreux à bénéficier de cette prise en charge et en 2011, 83% des patients bénéficient d'une radiochimiothérapie. La part de radiothérapie seule diminue et les patients ont davantage accès à une chimiothérapie concomitante ou adjuvante. Cela représente en effet 65% des patients en 2004, 74% des patients en 2008 et 88% des patients en 2011.

Tableau 5 : Traitement adjuvant

	Période 1	Période 2	Période 3	p	p
	N = 49	N = 73	N = 95	2004	2008
	N (%)	N (%)	N (%)	vs 2011	vs 2011
Radiothérapie seule	17 (34%)	17 (23%)	11 (12%)		
Radiochimiothérapie selon STUPP	19 (39%)	52 (71%)	79 (83%)	<0,05	<0,05
Radiothérapie puis chimiothérapie	13 (27%)	4 (6%)	5 (5%)		

NS : test non significatif avec seuil à 5%

3.2.3. Prise en charge de la récurrence

Le tableau 6 s'intéresse à la suite de la prise en charge oncologique des patients. Les patients de la période 1 ont reçu moins de lignes de traitements que les patients des périodes 2 et 3, avec une prise en charge thérapeutique plus active des patients âgés de plus de 70 ans en 2008 et 2011. Il n'y a pas de différence significative entre les cohortes pour les patients plus jeunes.

Concernant le nombre de lignes de chimiothérapie lors de la récurrence, la même tendance est observée avec une augmentation entre 2004 et 2008, et une stabilisation en 2011.

Tableau 6 : Prise en charge de la récurrence reçue par les patients

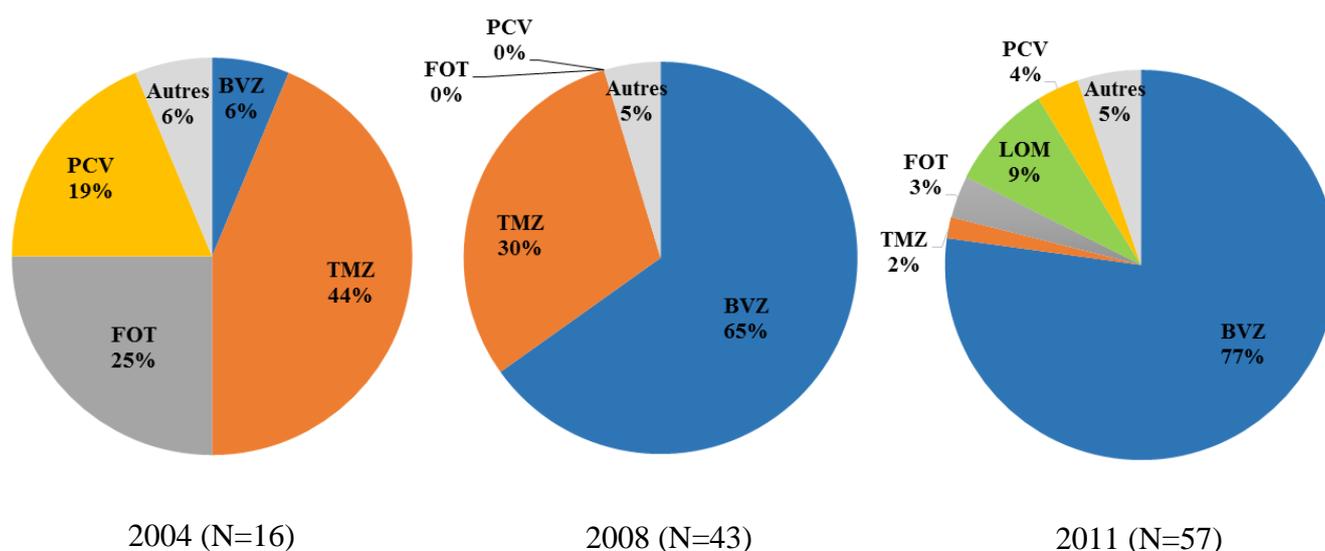
	Période 1		Période 2		Période 3		P	P
	N = 49		N = 73		N = 95			
	Moyenne ± écart-type N (%)	Moyenne ± écart-type N (%)	Moyenne ± écart-type N (%)	Moyenne ± écart-type N (%)	2004 vs 2011	2008 vs 2011		
Lignes de traitement reçues à la récurrence (nombre)	0,6 ± 1,0	1,0 ± 1,0	1,1 ± 1,1	<0,05	NS			
< 70ans	0,8 ± 1,1	1,1 ± 1,0	1,1 ± 1,1	NS	NS			
≥ 70ans	0,0 ± 0,0	0,8 ± 0,6	0,5 ± 0,6	<0,05	NS			
Nombre de lignes de chimiothérapies	0,5 ± 0,8	1,0 ± 1,0	1,0 ± 1,0	<0,05	NS			
Type de traitement à la 1^{ère} récurrence								
Chimiothérapie	25 (51%)	47 (64%)	58 (61%)	NS	NS			
Reprise chirurgicale pour exérèse ± implants Carmustine	6 (12%)	5 (7%)	4 (4%)	<0,05	NS			
Ré-irradiation	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	NS	NS			
Abstention	22 (45%)	24 (30%)	27 (28%)	<0,05	NS			
Utilisation de la chimiothérapie par ligne								
Situation adjuvante	32 (65%)	54 (74%)	88 (91%)	<0,05	NS			
1 ^{ère} récurrence	16 (33%)	43 (59%)	57 (59%)	<0,05	<0,05			
2 ^{ème} récurrence	5 (10%)	20 (27%)	33 (35%)	<0,05	<0,05			
3 ^{ème} récurrence	2 (4%)	7 (10%)	9 (9%)	<0,05	NS			

NS : test non significatif avec seuil à 5%

Lors de la 1^{ère} récurrence, la prise en charge oncologique a un profil similaire pour les 3 périodes. La plupart des patients ont accès à de la chimiothérapie (49% des patients en 2004, 64% des patients en 2008 et 61% des patients en 2011) ; pour un tiers des patients environ, il n'y a pas de stratégie thérapeutique disponible et ils peuvent être orientés vers les soins palliatifs. La reprise chirurgicale et la ré-irradiation concernent une faible part des patients.

Le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie en 1^{ère} et en 2^{ème} récurrence a été supérieur pour les périodes 2 et 3 par rapport à la période 1. En situation adjuvante, l'augmentation devient significative en 2011 par rapport à 2004 avec 91% des patients sous chimiothérapie.

En s'intéressant à la nature des chimiothérapies administrées lors de la 1^{ère} récurrence, il est possible de constater d'après la figure 5, que la prescription de bévacizumab reste marginale en 2004 alors qu'elle se généralise en 2008 et que cette tendance se confirme en 2011. Le bévacizumab peut être utilisé seul ou en association et ces associations sont décrites dans le tableau 7. Le témozolomide est utilisé dans 44% des cas en 2004, chez 30% des patients traités en 2008 et seulement chez 3% des patients en 2011. En 2004, les patients étaient essentiellement traités par des nitrosourées. Leur place dans la stratégie thérapeutique est moins importante en 2008 et en 2011, avec toutefois une progression de l'utilisation de la lomustine (Bélustine®) en 2011 avec 9% des patients traités.

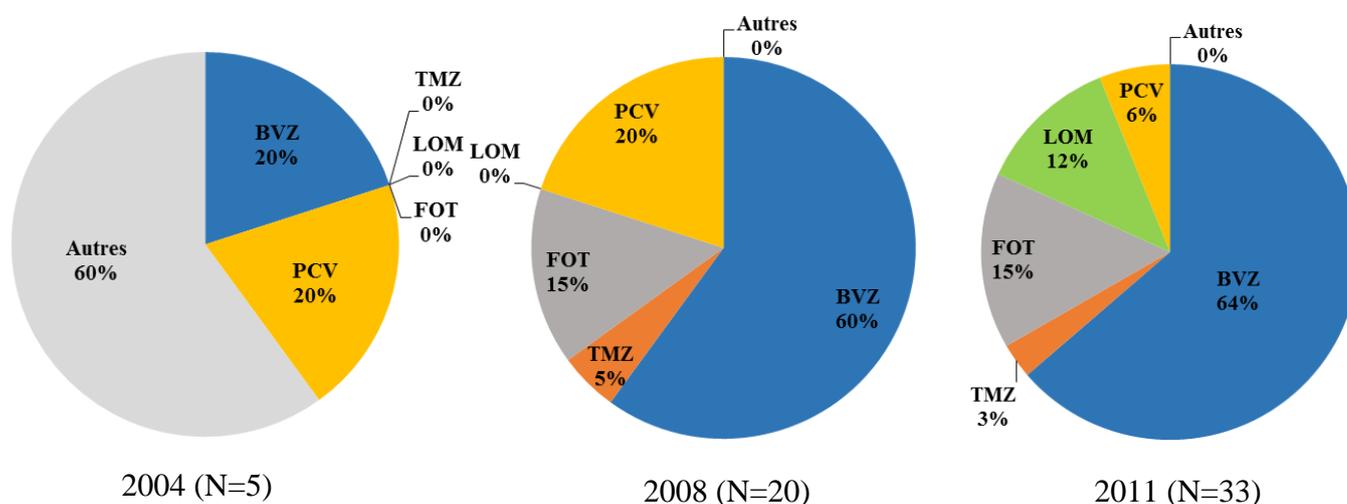


TMZ : Témzolomide, BVZ : Bévacizumab, FOT : Fotémustine, PCV : Procarbazine-Lomustine-Vincristine, LOM : Lomustine.

Figure 5 : Chimiothérapies systémiques reçues à la 1^{ère} récurrence

La situation à la 2^{ème} récurrence peut être commentée à partir de la figure 6. La place du bévacizumab est toujours prépondérante et 60% des patients en ont bénéficié en 2008, 64% en 2011. Les nitrosourées semblent être une alternative intéressante en 3^{ème} ligne car il s'agit de la base de la prise en charge pour 35% des patients en 2008 et 33% en 2011. En 2008 et 2011, la fotémustine (Muphoran®) représente 15% des prises en charge.

L'utilisation de la lomustine lors des récides se confirme avec 12% des patients traités en 2011. En 2004, seuls 5 patients ont été traités dont 1 par bévacizumab et 1 par PCV.



TMZ : Témzolomide, BVZ : Bévacizumab, FOT : Fotémustine, PCV : Procarbazine-Lomustine-Vincristine, LOM : Lomustine.

Figure 6 : Chimiothérapies systémiques reçues à la 2^{ème} récidence

Les différents types de chimiothérapies reçues par les patients, toutes lignes de traitement confondues, sont regroupés dans le tableau 7. En 2011, la quasi-totalité des patients (95%) bénéficie d'un traitement par témozolomide au cours de leur prise en charge. Le bévacizumab est davantage employé avec 49% et 59% des patients concernés pour les périodes 2 et 3 respectivement (NS). En s'intéressant aux modalités de prescription, chez les 3 patients qui reçoivent du bévacizumab en 2004, celui-ci est associé à l'irinotécan à chaque fois. En 2008 et en 2011 cette association reste majoritaire (respectivement 42% et 40%, NS). En revanche, entre 2008 et 2011, l'utilisation du bévacizumab seul ou en association avec la lomustine tend à augmenter (5% versus 18%, $p < 0,05$ et 0% versus 9%, $p < 0,05$). Concernant les nitrosourées, la fotémustine garde une place équivalente dans la stratégie thérapeutique entre les 3 périodes.

L'utilisation de l'association PCV diminue au profit de lomustine seule. Ainsi, 16% des patients ont été traités par PVC en 2004 contre 7% en 2011 ($p < 0,05$) et aucun patient n'a été traité par lomustine seule en 2004 contre 9% des patients en 2011 ($p < 0,05$).

Tableau 7 : Types de chimiothérapies reçues par les patients toutes lignes confondues

	Période 1		Période 2		Période 3		p 2004 vs 2011	p 2008 vs 2011
	N = 49		N = 73		N = 95			
	N (%)		N (%)		N (%)			
Type de chimiothérapies (toutes lignes confondues)								
Témzolomide	27	(55%)	60	(82%)	90	(95%)	<0,05	<0,05
Bévacizumab	3	(6%)	36	(49%)	56	(59%)	<0,05	<0,05
<i>seul</i>	0	(0%)	4	(5%)	17	(18%)	<0,05	<0,05
+ Irinotécan	3	(6%)	31	(42%)	38	(40%)	<0,05	NS
+ Lomustine	0	(0%)	0	(0%)	9	(9%)	<0,05	<0,05
<i>autres associations</i>	0	(0%)	8	(11%)	9	(9%)	<0,05	NS
Fotémustine	9	(18%)	6	(8%)	7	(7%)	NS	NS
PCV	8	(16%)	4	(5%)	7	(7%)	NS	NS
Lomustine	0	(0%)	2	(3%)	9	(9%)	<0,05	<0,05
Autres	5	(10%)	3	(4%)	2	(2%)	NS	NS

NS : test non significatif avec seuil à 5%

3.3. Données de survie

A la DDN, le décès était survenu chez 47 patients (96%) de la période 1, 68 patients (93%) de la période 2 et 80 patients (84%) de la période 3. Les courbes de survie sont présentées en figure 7. La médiane de survie est de 10,0 mois en 2004, 17,0 mois en 2008 et 17,5 mois en 2011. Elle augmente de façon significative entre les périodes 1 et 2 ainsi qu'entre les périodes 1 et 3 ($p < 0,05$). En revanche, il n'y a pas d'augmentation significative de la survie globale entre les périodes 2 et 3. La moyenne de survie globale pour les périodes 1, 2 et 3 est respectivement de $17,0 \pm 23,1$ mois, $21,1 \pm 16,7$ mois et $18,5 \pm 9,8$ mois.

Pour les patients de moins de 70 ans, la médiane de survie est de 11,1 mois pour l'année 2004, 18,9 mois pour l'année 2008 et 17,6 mois pour l'année 2011 ($p_{2004vs2011} < 0,05$, $p_{2008vs2011}$ NS).

Pour les patients de 70 ans et plus, la médiane de survie est de 5,8 mois pour l'année 2004, 9,9 mois pour l'année 2008 et 8,7 mois pour l'année 2011 ($p_{2004vs2011} < 0,05$, $p_{2008vs2011}$ NS).

Pour chacune des 3 périodes, la médiane de survie des patients de 70 ans et plus est 2 fois inférieure à celle observée pour les patients de moins de 70 ans.

Les probabilités de survie à 1 an sont respectivement de 41%, de 64% et de 74% pour les années 2004, 2008 et 2011 ($p_{2004\text{vs}2011} < 0,05$, $p_{2008\text{vs}2011}$ NS). Les probabilités de survie à 2 ans sont quant à elles de 12%, 30% et 24% ($p_{2004\text{vs}2011} < 0,05$, $p_{2008\text{vs}2011}$ NS).

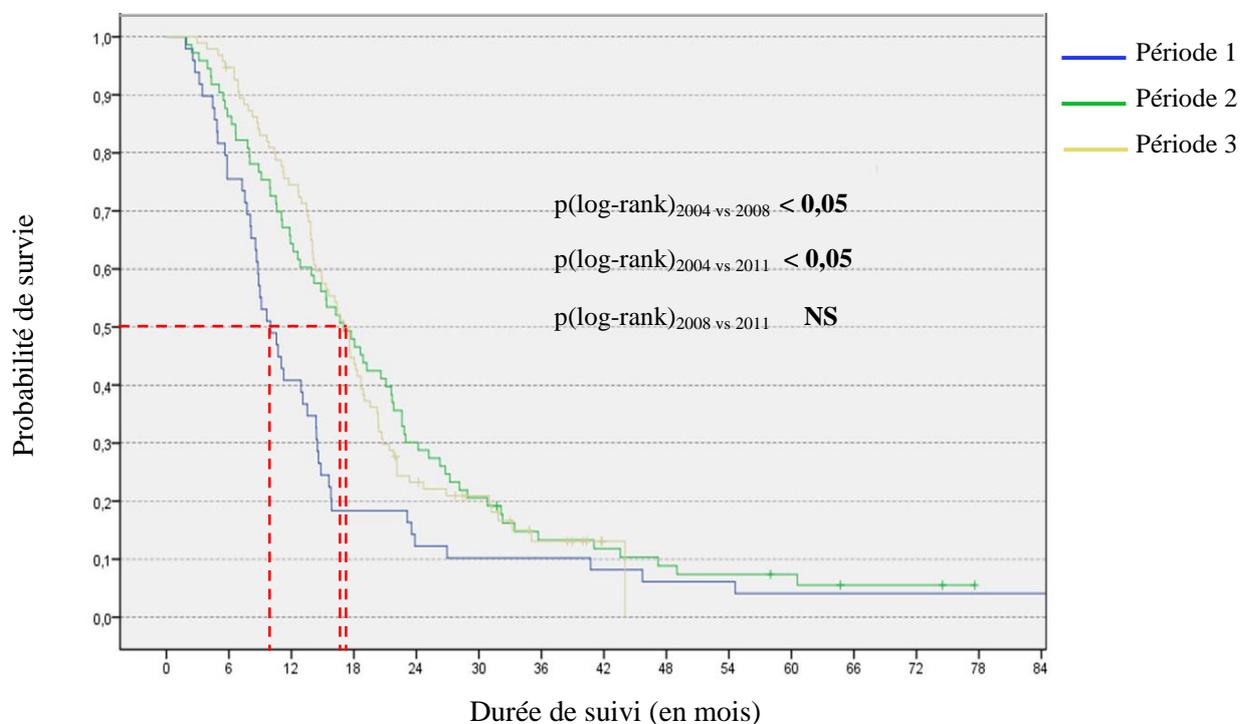


Figure 7 : Probabilité de survie globale en fonction de la période

3.4. Analyse des coûts

3.4.1. Ressources médicales consommées

Les ressources médicales consommées sont présentées dans le tableau 8 et sont regroupées par grand poste de dépenses.

Tableau 8 : Ressources médicales consommées par patient

	Période 1	Période 2	Période 3	P	P
	N = 49	N = 73	N = 95	2004	2008
	Moyenne ± écart-type	Moyenne ± écart-type	Moyenne ± écart-type	vs	vs
				2011	2011
SEJOURS HOSPITALIERS					
Séjours hospitaliers (nombre)	32,1 ± 17,1	40,8 ± 32,5	41,8 ± 16,7	<0,05	NS
Jours d'hospitalisation (nombre)	118,7 ± 70,2	119,4 ± 77,4	139,6 ± 118,5	NS	NS
Séjours pour chirurgie (jours)	21,5 ± 16,8	14,7 ± 9,0	11,4 ± 6,0	<0,05	<0,05
Séances de radiothérapie (nombre)					
- avec hospitalisation	10,8 ± 12,1	4,9 ± 9,5	2,9 ± 7,7	<0,05	NS
- en ambulatoire	17,1 ± 14,4	22,9 ± 11,2	26,4 ± 9,8	<0,05	NS
Séances pour chimiothérapie (nombre)	2,8 ± 6,5	6,3 ± 8,3	8,0 ± 12,2	<0,05	NS
Séjours pour chimiothérapie (jours)	6,2 ± 13,1	1,8 ± 4,8	0,6 ± 2,2	<0,05	<0,05
Autres séjours en MCO (jours)	43,5 ± 37,9	37,6 ± 48,9	34,0 ± 37,4	NS	NS
Séjours en HAD (jours)	18,9 ± 60,7	16,6 ± 35,9	50,2 ± 114,1	NS	NS
Séjours en SSR (jours)	7,9 ± 20,9	17,6 ± 49,5	6,9 ± 19,1	NS	NS
CHIMIOETHERAPIES SYSTEMIQUES					
<i>Consommation (mg)</i>					
Témzolomide	4807 ± 5851	12089 ± 11135	13552 ± 7705	<0,05	NS
Bévacizumab	535 ± 2488	4098 ± 6147	4585 ± 6508	<0,05	NS
Fotémustine	169 ± 385	42 ± 149	46 ± 183	NS	NS
DIVERS					
Transports (nombre trajet A/R)	49,3 ± 25,7	59,9 ± 37,1	57,6 ± 19,5	<0,05	NS
Imagerie (nombre IRM)	5,4 ± 6,9	7,0 ± 5,7	6,7 ± 3,3	<0,05	NS
Consultations (nombre)	17,2 ± 12,7	19,8 ± 12,1	19,2 ± 6,8	<0,05	NS
Biologie (nombre NFP)	15,9 ± 14,6	23,1 ± 14,6	23,6 ± 13,3	<0,05	NS

NS : test non significatif avec seuil à 5%

Le nombre de séjours hospitaliers a augmenté entre 2004 et 2011 (avec respectivement 32,1 séjours et 41,8 séjours, $p_{2004vs2011} < 0,05$) et est resté stable entre 2008 et 2011 avec une moyenne de 41,8 séjours ($p_{2008vs2011}$ NS). Les séjours sont plus nombreux mais le nombre de jours d'hospitalisation n'est pas différent entre les 3 périodes (NS). Avec la tarification à l'activité, la tendance est en effet à la réduction de la durée des séjours. Celle-ci s'observe notamment pour la durée des séjours pour chirurgie qui diminue progressivement avec une diminution de 32% de la durée des séjours entre 2004 et 2008 et une diminution de 22% entre 2008 et 2011.

Le nombre de séances de radiothérapie reste relativement stable avec une moyenne de 28 séances par patient et la répartition entre les séances avec hospitalisation et celles en ambulatoire est en faveur des séances en ambulatoire. Ainsi 61% des séances étaient réalisées en ambulatoire durant la période 1, 82% durant la période 2 et 90% durant la période 3 ($p_{2004vs2011} < 0,05$, $p_{2008vs2011}$ NS).

Le nombre de séances de chimiothérapie est plus important pour les patients des périodes 2 et 3 que pour ceux de la période 1 (2,8 versus 8,0 $p_{2004vs2011} < 0,05$ et 6,3 versus 8,0 $p_{2008vs2011}$ NS) ; en revanche, la durée des séjours pour chimiothérapie diminue en 2011 par rapport aux 2 autres périodes (0,6 versus 6,2 $p_{2004vs2011} < 0,05$ et 0,6 versus 1,8 $p_{2008vs2011} < 0,05$).

Les autres séjours en MCO regroupent notamment les séjours des patients lors de l'altération générale de leur état de santé ou les séjours en soins palliatifs. Il n'y a pas de différence majeure entre les 3 périodes concernant le nombre de ces séjours avec une moyenne de 38 séjours par patient.

Outre les séjours en hospitalisation conventionnelle, les séjours hospitaliers regroupent également les séjours en HAD et en SSR. La durée de ces séjours pour les 3 périodes est comparable. Le nombre de jours moyen des patients en HAD a augmenté en 2011 et atteint une moyenne de 50 jours (contre 19 jours en 2004 et 17 jours en 2008), mais il s'avère que cette différence n'est pas significative ($p_{2004vs2011}$ NS et $p_{2008vs2011}$ NS).

Concernant les chimiothérapies systémiques, la consommation de témozolomide et celle de bévacicumab sont fortement supérieures en 2008 et en 2011 par rapport à l'année 2004. Entre 2008 et 2011, la consommation reste stable (12 089 mg versus 13 552 mg pour le témozolomide, $p_{2008vs2011}$ NS et 4 098 mg versus 4 585 mg pour le bévacicumab, $p_{2008vs2011}$ NS). La consommation de fotémustine se maintient au même niveau sur les 3 périodes.

Pour les ressources annexes, le nombre de transports sanitaires, d'IRM, de NFP ainsi que le nombre de consultations ont augmenté entre la période 1 et la période 2 et sont comparables entre la période 2 et la période 3.

3.4.2. Valorisation des ressources médicales consommées

Le détail des coûts pour chaque poste de dépenses est présenté dans le tableau 9. Le coût total moyen par patient pris en charge pour un GBM, depuis la date de diagnostic jusqu'à la date de décès ou la DDN est de 53 368 € [min : 11 181 € et max : 166 145 €] pour la période 1, de 70 201 € [min : 20 957 € et max : 182 038 €] pour la période 2 et de 78 355 € [min : 26 037 € et max : 273 003 €] pour la période 3 ($p_{2004vs2011} < 0,05$, $p_{2008vs2011}$ NS). Après une augmentation entre les périodes 1 et 2, la période 3 ne montre pas de nouvelle augmentation du coût total de prise en charge.

Sur l'ensemble des 3 périodes, le poste principal de dépenses est le coût des séjours hospitaliers. Ce coût est relativement stable d'une période à l'autre avec 40 678 € pour 2004, 41 101 € pour 2008 et 47 772 € pour 2011 ($p_{2004vs2011}$ NS, $p_{2008vs2011}$ NS). Cela représente environ 60% du coût total de prise en charge par patient en 2008 et en 2011 alors qu'il s'agit des trois quarts des dépenses en 2004. Cela s'explique par la forte progression de la part que représente le coût des chimiothérapies. Pour la période 1, seulement 12% du coût est imputable à l'utilisation de molécules de chimiothérapie. Pour les périodes 2 et 3, on atteint 30% du coût total en moyenne. Il y a une forte augmentation du coût des chimiothérapies entre 2004 et 2008 puis une stabilisation pour l'année 2011 (21 082 € versus 22 843 €, $p_{2008vs2011}$ NS). Le coût de la fotémustine et des implants de carmustine est faible pour les 3 périodes. Parallèlement, les coûts du témozolomide et du bévacizumab augmentent entre 2004 et 2008 et se maintiennent en 2011. Pour la période 1, le témozolomide représente 69% des dépenses de chimiothérapie et le bévacizumab seulement 22% alors que pour les périodes 2 et 3, c'est environ 50% chacun. Pour ce qui est des coûts annexes, ils représentent une part du coût total qui ne varie pas entre les 3 périodes et qui reste comprise entre 10 et 12%. Ce sont les transports sanitaires qui arrivent en tête de ces dépenses avec 80% des coûts annexes.

Tableau 9 : Coûts en € des ressources consommées par patient selon les différents postes de dépenses (tarifs pour l'année 2014)

	Période 1 N = 49	Période 2 N = 73	Période 3 N = 95	p 2004	p 2008
	Moyenne ± écart-type	Moyenne ± écart-type	Moyenne ± écart-type	vs 2011	vs 2011
SEJOURS HOSPITALIERS					
Coûts séjours pour chirurgie	10118 ± 5803	8421 ± 3672	9353 ± 4421	NS	NS
Coûts séjours et séances pour radiothérapie	5958 ± 2194	6828 ± 3263	7137 ± 3183	NS	NS
Coûts séjours et séances pour chimiothérapie	2838 ± 4226	3085 ± 4023	3573 ± 5328	NS	NS
Coûts autres séjours en MCO	14717 ± 12141	14992 ± 12913	14908 ± 13442	NS	NS
Coûts séjours en HAD	5105 ± 16463	3591 ± 7127	11093 ± 26971	NS	NS
Coûts séjours en SSR	1942 ± 5159	4184 ± 12222	1708 ± 4715	NS	NS
COÛT TOTAL Séjours hospitaliers	40678 ± 23654	41101 ± 20494	47772 ± 31524	NS	NS
CHIMIOETHERAPIES					
Coût Témzolomide	4241 ± 5188	10657 ± 9780	11131 ± 6774	<0,05	NS
Coût Bévacicumab	1343 ± 6244	10285 ± 15429	11508 ± 16335	<0,05	NS
Coût Fotémustine	432 ± 986	108 ± 381	119 ± 468	NS	NS
Coût Carmustine implants	141 ± 380	31 ± 189	85 ± 609	<0,05	NS
COÛT TOTAL Chimiothérapies	6156 ± 8771	21082 ± 20886	22843 ± 19177	<0,05	NS
DIVERS					
Coût Transports	5216 ± 2716	6341 ± 3922	6121 ± 2069	<0,05	NS
Coût Imagerie	762 ± 986	1000 ± 808	954 ± 461	NS	NS
Coût Consultations	431 ± 317	496 ± 302	480 ± 170	NS	NS
Coût Biologie	125 ± 81	181 ± 114	184 ± 104	<0,05	NS
COÛT TOTAL Divers	6534 ± 3878	8017 ± 4549	7740 ± 2620	NS	NS
TOTAL					
COÛT TOTAL	53368 ± 27104	70201 ± 33932	78355 ± 42240	<0,05	NS

NS : test non significatif avec seuil à 5%

Le tableau 10 résume les coûts des chimiothérapies en fonction des différentes lignes de traitement. Le coût moyen de la chimiothérapie en situation adjuvante a augmenté entre les 3 périodes (3 363 € versus 8 250 € versus 11 581 €, $p_{2004vs2011} < 0,05$ et $p_{2008vs2011} < 0,05$).

Tableau 10 : Coûts en € des chimiothérapies par ligne de traitement et par patient (tarifs pour l'année 2014)

	Période 1		Période 2		Période 3		P	P
	N = 49		N = 73		N = 95		2004	2008
	Moyenne ± écart-type		Moyenne ± écart-type		Moyenne ± écart-type		vs	vs
							2011	2011
Coût en situation adjuvante	3363	± 5136	8250	± 8505	11581	± 8437	<0,05	<0,05
Coût en récurrence	2797	± 7104	13032	± 18620	11262	± 16646	<0,05	NS
- 1^{ère} récurrence	1511	± 3870	9514	± 13319	7034	± 10188	<0,05	NS
- 2^{ème} récurrence	1150	± 6131	2415	± 6524	3414	± 8293	<0,05	NS
- 3^{ème} récurrence	136	± 953	1103	± 4468	814	± 5106	NS	NS

NS : test non significatif avec seuil à 5%

Pour chacune des 3 périodes, en comparant le coût au moment de chaque récurrence, celui-ci est moins important au fur et à mesure de la progression dans la prise en charge. De plus, pour la 1^{ère} et la 2^{ème} récurrence, ainsi que pour le coût total des rechutes, le coût augmente entre 2004 et 2011 mais il reste stable entre 2008 et 2011.

PARTIE III

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Cette étude nous permet d'avoir un recul de plus d'une décennie sur les évolutions de la prise en charge des patients avec un GBM. Les objectifs étaient de décrire les pratiques de soins pour des patients avec un GBM nouvellement diagnostiqué en 2011, d'évaluer le coût et l'efficacité de la prise en charge puis de comparer les résultats avec ceux obtenus pour les patients des cohortes de 2004 et de 2008.

1. Population de l'étude

Les 3 cohortes de l'étude, qui regroupent 217 patients, sont issues du même centre de référence. Leurs principales caractéristiques cliniques au moment du diagnostic sont comparables à celles rapportées récemment dans deux études françaises basées sur de grandes populations (3, 70). Ainsi, en ce qui concerne l'âge au moment du diagnostic, l'âge médian est supérieur à 60 ans avec respectivement 61 ans pour notre étude, 63 ans pour Zouaoui *et al* et 64 ans pour Bauchet *et al*. La proportion de patients âgés de 70 ans et plus est minoritaire et représente environ 16% des patients de nos 3 cohortes ; dans l'étude de Bauchet *et al.*, 24% des patients ont plus de 71 ans. Les patients de l'étude présentent une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,8. La même tendance est observée dans les cohortes de Zouaoui *et al* avec un ratio de 1,5 et de 1,6 pour Bauchet *et al*. De plus, le score KPS moyen au moment du diagnostic est de 80% dans notre cas contre 79% pour Bauchet *et al*.

Concernant la prise en charge oncologique, la chirurgie constitue la première étape. La comparaison des 3 périodes montre que la proportion des biopsies par rapport à celle des exérèses se maintient et qu'en parallèle les exérèses macroscopiquement complètes sont plus nombreuses que les exérèses partielles. Ceci pourrait s'expliquer en partie par l'utilisation de façon plus systématique du 5-ALA et de la chirurgie guidée par fluorescence. En effet, celle-ci est davantage employée et 20% des patients en ont bénéficié en 2011, contre 6% en 2008 et aucun patient en 2004 ($p < 0,05$). Cette technique vise à améliorer la qualité de la résection de la tumeur (114). L'EMA a approuvé l'utilisation de Gliolan® en 2008 à la suite des résultats d'un essai de phase III qui a montré une amélioration de la résection complète par rapport à la chirurgie conventionnelle (51). Les patients de la cohorte de 2011 ont davantage pu bénéficier de cette technique et la proportion de résection complète était de 91%, ce qui est particulièrement élevé. Ce résultat doit cependant être interprété avec prudence, car la qualité de la résection a été laissée à l'appréciation du chirurgien, sans faire l'objet d'une

confirmation par une IRM post-chirurgicale, et elle n'a pas été évaluée par un comité indépendant centralisé.

Concernant la mise en place du traitement adjuvant, il y a une forte augmentation de l'utilisation de la radiochimiothérapie (protocole de *Stupp*) pour les groupes 2 et 3 par rapport au groupe 1. Ceci vient après la publication en 2005 des résultats d'un essai randomisé de phase III, où l'utilisation en post-opératoire de la radiochimiothérapie avec un traitement concomitant et adjuvant par témozolomide a montré une amélioration de la survie globale (5, 69). Selon les dernières recommandations européennes, ce protocole est la norme de soins pour un GBM chez les patients éligibles à la radiothérapie (62). Les 17% des patients du groupe 3 qui n'ont pas reçu le protocole de *Stupp* correspondent à des patients qui n'auraient pas toléré le témozolomide, à cause de l'altération de leur état général ou de leur âge. Ce sont surtout les personnes âgées qui ont eu un traitement de 1^{ère} ligne basé sur la radiothérapie seule. Pour les 3 périodes, la proportion de patients âgés de 70 ans et plus est la même (environ 16% des patients) et les patients qui bénéficient d'une radiothérapie seule ont plus de 70 ans pour 41% d'entre eux en 2004, 47% en 2008 et 55% en 2011, sans différence significative. Des essais récents de phase III ont évalué de nouvelles approches pour traiter les patients atteints de GBM nouvellement diagnostiqué et tenter d'améliorer la survie. L'intensification de la dose de témozolomide en traitement adjuvant ou un traitement d'entretien par témozolomide plus prolongé (4), l'ajout de cilengitide (115) ou l'adjonction de bévacizumab (77,78) n'ont pas d'impact sur la durée de survie globale.

A la récurrence, les options thérapeutiques sont limitées et les résultats des différents traitements potentiels restent décevants. Même si le bévacizumab ne dispose pas d'une AMM européenne pour la prise en charge des GBM, les résultats des cohortes 2008 et 2011 confirment son utilisation fréquente lors de la récurrence. Cette tendance semble être liée à la diffusion des recommandations de l'ANOCEF en 2007, récemment mises à jour, qui considèrent que ce traitement peut être utile au regard des données cliniques (116), à l'exception des patients de plus de 70 ans et de ceux ayant un indice de Karnofsky < 70. Le protocole optimal d'utilisation doit être clairement défini. Bien que le bévacizumab ait été initialement évalué en combinaison avec l'irinotécan, les résultats observés en 2011 soulignent qu'il est de plus en plus fréquemment utilisé avec la lomustine, en accord avec de récents essais cliniques (81). Selon les dernières recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale, l'impact du bévacizumab sur l'espérance de vie est indéterminé (62).

Dans l'étude de Diebold *et al.*, il a été rapporté que les patients nouvellement diagnostiqués au cours de l'année 2008 ont eu une amélioration de la survie globale par rapport à ceux diagnostiqués en 2004 (17 mois contre 10 mois respectivement, $p < 0,05$). La survie globale n'a pas été améliorée entre les cohortes de 2008 et de 2011 (17,5 mois versus 17 mois, NS), mais le bénéfice initialement observé a été confirmé (+ 7,5 mois entre 2004 et 2011, $p < 0,05$). Ceci est concomitant aux changements importants dans les stratégies thérapeutiques survenus après 2004 (5, 75). Les études menées après 2008 (69, 80) ont confirmé la place du protocole de *Stupp* et du bévacizumab dans la prise en charge du GBM. Les patients des périodes 2 et 3 ont reçu plus de lignes de traitements que ceux de la période 1, ce qui montre qu'ils bénéficient globalement d'une prise en charge plus complète. Ceci s'explique notamment par une évolution des pratiques pour les patients âgés de 70 ans et plus en 2008 et en 2011 (117).

2. Principaux résultats de l'étude

Cette étude est originale car elle rapporte le coût total par patient de la prise en charge d'un GBM dans la pratique courante. Celui-ci a augmenté de près de 25 000 € par patient (+ 47%) entre 2004 et 2011. Cette augmentation est principalement due à une hausse de la consommation des molécules de chimiothérapie. Leurs coûts ont contribué à près des deux tiers de l'augmentation, dont près de 10 000 € uniquement pour le bévacizumab. Ceci est en lien avec l'évolution de la prise en charge du glioblastome après 2005 qui se traduit par une augmentation croissante de l'utilisation du témozolomide concomitant avec la radiothérapie puis en situation adjuvante et celle du témozolomide et du bévacizumab à la récurrence. Le coût aurait pu être plus important si le tarif officiel du bévacizumab et celui du témozolomide n'avaient pas été réduits au cours des dernières années. Comme le bévacizumab est utilisé hors AMM lorsqu'il est administré à des patients atteints d'un GBM, un encadrement plus strict de son prix par les autorités de santé françaises pourrait être un moyen de maîtriser l'impact budgétaire associé vers une cible plus acceptable.

Les autres postes de dépenses médicales sont restés relativement stables. Les séjours hospitaliers représentent toujours le premier poste de dépenses, soit 76% des dépenses totales en 2004, 59% en 2008 et 61% en 2011. Bien que le coût des séjours hospitaliers soit de près de 48 000 € pour les patients du groupe 3, contre 41 000 € environ pour les groupes 1 et 2, l'augmentation n'est pas statistiquement significative. Cette augmentation pourrait être

expliquée par les caractéristiques particulières de prise en charge de trois patients du groupe 3 qui ont été hospitalisés près des deux tiers du temps au cours de leurs périodes de traitement et qui ont eu une survie supérieure à 24 mois.

Parmi les séjours hospitaliers, les séjours pour chirurgie représentent entre 19% des dépenses en 2004 et 12% des dépenses en 2008 et en 2011. La durée de ces séjours est de plus en plus courte, passant de 22 jours à 15 jours puis 11 jours en 2011. Cela n'a pas d'impact significatif sur le coût car les durées restent au-dessus de la borne basse de la durée définie pour chaque GHM. Les séances et séjours pour radiothérapie représentent environ 10% du prix global et ceux pour chimiothérapie environ 5%. Les séances de radiothérapie ou de chimiothérapie sont davantage réalisées en ambulatoire et les hospitalisations sont de moins en moins fréquentes et réservées aux patients dont l'état général est détérioré. Les soins ambulatoires et l'hospitalisation à domicile occupent une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients et se développent dans une dimension à la fois médicale, psychologique et sociale.

La valeur des dépenses annexes reste marginale notamment pour les consultations, les IRM ou encore les examens biologiques. Le coût des transports sanitaires n'est pas négligeable et représente environ 10% du coût total. Ceci s'explique en partie par la répétition des déplacements due notamment au développement de la prise en charge ambulatoire, et par la distance assez importante entre le domicile du patient et le lieu des soins. Le transport sanitaire consiste en la prise en charge par l'Assurance Maladie des déplacements des patients pour bénéficier de soins ou d'hospitalisations. Il peut être assuré par des ambulances, par des taxis conventionnés par l'Assurance Maladie ou par des Véhicules Sanitaires Légers (VSL) selon si le patient doit rester couché, semi-couché ou en position assise. Les dépenses pourraient être limitées en favorisant le transport partagé (réduction tarifaire de 23% pour deux patients et 35% pour trois patients dans un VSL) et en encourageant le développement du transport personnel (avec une prise en charge du stationnement par exemple) (118).

3. Limites méthodologiques de l'étude

Notre étude présente certaines limites méthodologiques. Tout d'abord les données ont été collectées de manière rétrospective, à partir des dossiers médicaux des patients. Ceux-ci étaient relativement exhaustifs pour les patients de la cohorte de 2011 et parfois informatisés, ce qui a facilité le travail de recueil. Néanmoins, certaines hospitalisations n'ont pas pu être prises en compte car elles ont eu lieu en dehors des deux principaux sites de prise en charge du GBM dans la région Rhône-Alpes, à savoir l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer et le Centre Léon Bérard, et n'ont pas pu être valorisées. De plus, ce type d'étude ne nous a pas permis d'inclure la qualité de vie des patients alors qu'il s'agit d'une donnée importante dans le cadre de la prise en charge du GBM, qui est une pathologie avec un pronostic sombre. Le patient peut ressentir des effets indésirables liés aux traitements, de la fatigue ou encore une perte d'autonomie ce qui peut avoir un retentissement psychologique et sur sa vie sociale.

Ensuite, l'amélioration de la survie globale entre les trois périodes ne peut être extrapolée à l'ensemble des patients atteints d'un GBM puisque seuls les patients éligibles à la radiothérapie en traitement de première ligne ont été sélectionnés. En outre, il s'agit d'une étude monocentrique et les résultats sont basés sur un nombre limité de patients à partir d'un centre unique spécialisé dans la prise en charge des GBM.

L'étude a été réalisée dans la perspective du système de santé français. Nos résultats sont donc difficilement comparable avec ceux obtenus dans d'autres pays par exemple car les modèles de pratiques de soins différent entre les systèmes de santé. D'autres perspectives étaient possibles, comme celles de l'hôpital ou encore la perspective sociétale.

Il faut également souligner le fait que l'analyse économique était limitée aux coûts médicaux directs liés au GBM et les coûts indirects n'ont pas été inclus, à défaut de pouvoir les estimer de façon correcte d'après les informations en notre possession. Les coûts totaux du GBM dans chacun des 3 groupes sont donc sous-estimés.

Ce travail a demandé une actualisation des coûts de l'étude de Diebold *et al.* sur la base des tarifs 2014. Celle-ci a été réalisée de la manière la plus précise possible en s'efforçant de trouver des correspondances pertinentes entre les GHM de 2012 supprimés et les nouveaux GHM de 2014. Pour les patients des cohortes de 2004 et de 2008 encore en vie à la DDN de la précédente étude, les nouvelles étapes de la prise en charge ont été recueillies à partir des dossiers médicaux de la façon la plus exhaustive possible.

4. Evaluations médico-économiques dans la prise en charge du GBM

Un nombre croissant d'études s'intéresse aux coûts liés à la prise en charge du GBM. Elles indiquent que les GBM, au même titre que d'autres tumeurs cérébrales, représentent un poids non négligeable pour les systèmes de soins.

La majorité des études traite de l'utilisation du témozolomide en traitement adjuvant (119). Wasserfallen *et al.* (120) décrit le poids économique en incluant le traitement par témozolomide et en prenant comme perspective l'hôpital suisse ; il n'y a pas eu d'étude récente sur le coût de la maladie d'un point de vue sociétal. La comparaison du ratio coût-efficacité incrémental (ICER) calculé dans chaque étude est difficile car les prix unitaires et les pratiques de prise en charge varient en fonction des systèmes de santé ; la valeur seuil qui détermine la rentabilité d'une technique thérapeutique est également différente. A titre d'exemple, Garside *et al.* (121), qui effectuent leurs analyses du point de vue du système de soins britannique, se basent sur un seuil de 30 000 € par année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY) et trouvent que le témozolomide et les implants de carmustine ne sont globalement pas rentables selon ce critère. A l'inverse, Messali *et al.* (122), qui se basent du point de vue sociétal américain, adoptent un seuil de 150 000 dollars US par QALY et constatent que le témozolomide générique, au même titre que le princeps, est rentable d'après ce critère.

Le traitement standard inclut un traitement adjuvant par témozolomide pour une durée de 6 cycles. Toutefois, en raison de l'absence de données empiriques et de consensus international concernant la durée optimale du traitement par témozolomide, celle-ci est souvent portée à 9 voire 12 cycles et plus, même en l'absence de maladie résiduelle. Aucun essai clinique n'a montré des preuves claires d'un bénéfice clinique de ce traitement prolongé mais les conséquences économiques ne sont pas négligeables (123). Des études se sont intéressées aux effets d'une administration prolongée du témozolomide et ont constaté une tendance à l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale sans augmentation de la toxicité (124) mais il n'y a pas eu de confirmation franche.

Les restrictions économiques imposées sur les systèmes de santé sont de plus en plus nombreuses ; l'intérêt des thérapies est plus souvent mis en doute et cela est aussi valable pour les interventions neurochirurgicales. Les techniques mises en œuvre dans ce domaine visent à accroître l'étendue de la résection sans altérer les fonctions cognitives du patient.

Parmi ces techniques, la chirurgie guidée par fluorescence est l'objet d'études évaluant l'impact médico-économique de son utilisation dans le cas de la prise en charge chirurgicale du GBM nouvellement diagnostiqué. Deux études évaluent le rapport coût-efficacité du 5-ALA et de la neurochirurgie guidée par fluorescence comparés à la chirurgie conventionnelle en lumière blanche, en adoptant respectivement la perspective du système de santé portugais (125) et les conditions de pratique clinique standard en Espagne (126). L'hypothèse de travail dans ce deuxième cas est qu'il n'y aurait pas de différence entre les deux groupes inclus dans l'analyse, en termes de paramètres cliniques d'une part et d'utilisation des ressources de soins de santé d'autre part, entre le temps de la chirurgie et la fin de la chimiothérapie et de la radiothérapie, ou entre la détection de récurrence et la mort du patient. Le coût incrémental avec le 5-ALA par rapport à la chirurgie conventionnelle est de 4 550 € par résection complète et de 9 021 € par QALY gagnée. Esteves *et al.* ont mis en place un modèle de Markov qui permet de simuler l'histoire de la maladie, la détérioration de l'état clinique du patient et les variations ultérieures de la qualité de vie en lien avec la santé du patient. Le ratio coût-efficacité incrémental est en dessous de 10 000 € pour tous les résultats évalués, avec 9 100 € par QALY gagnée, 6 700 € par année de vie gagnée, et 8 800 € par année de survie sans progression acquise. La chirurgie guidée par fluorescence entraîne une augmentation modérée des coûts hospitaliers par rapport à la pratique chirurgicale standard et peut être considérée comme une innovation rentable.

Un article récent de Kovic *et al.* (79) a montré que l'utilisation du bévacizumab en traitement de première ligne est associée à un ratio incrémental coût-utilité non acceptable (près de 440 000 dollars US par QALY). Le bévacizumab n'est pas rentable en tant que traitement de première ligne pour le GBM nouvellement diagnostiqué en raison de son impact limité sur l'amélioration de la survie des patients. Ceci s'explique par le fait qu'au regard des publications antérieures, le bévacizumab ne présente pas d'amélioration en termes de survie globale. Il y a cependant une certaine amélioration de la survie sans progression et il était intéressant de savoir si l'ampleur des avantages cliniques pouvait se traduire en intérêts économiques. Malgré ces résultats, le bévacizumab a été approuvé comme option de première ligne de traitement du GBM dans certains pays comme le Japon. Il y a un manque d'évaluation coût-efficacité en ce qui concerne l'utilisation du bévacizumab pour les GBM en récurrence. Cette question devrait être abordée à partir des résultats d'un essai de phase III en cours.

Les évaluations coût-efficacité seront obligatoires pour les technologies émergentes. C'est le cas par exemple du Système NovoTTF-100A. L'utilisation de cette technologie en tant que thérapie de première ligne a montré une amélioration de la survie globale de cinq mois (97), mais son coût est de près de 20 000 dollars américains par mois, ce qui est susceptible de dépasser les seuils communément admis en ce qui concerne le rapport coût-efficacité.

5. Perspectives

Les thérapies ciblées sont des médicaments avec des perspectives de développement intéressantes. Elles ciblent de façon spécifique les cellules cancéreuses, interférant avec les mécanismes moléculaires à l'origine de l'agressivité de la tumeur et de son mauvais pronostic. Il n'existe pas une seule forme de GBM mais de nombreux types et sous-types de tumeurs qui sont caractérisés par des altérations moléculaires différentes (127). Ceci expliquerait le fait que les patients ne répondent pas tous aux mêmes traitements. De nombreux projets en cours ont pour objectif d'identifier les sous-types de tumeurs sur lesquels un médicament pourrait agir de façon spécifique.

Cependant, les thérapies ciblées peuvent avoir une efficacité limitée car le GBM peut provenir d'une série de mutations. L'immunothérapie se révèle être une alternative prometteuse. Elle inclut différentes stratégies qui ont pour but d'induire, de booster ou de restaurer le système immunitaire (128). Plusieurs essais sont en cours sur le rôle de vaccins et d'inhibiteurs de point de contrôle de la voie de transduction du signal mitotique. Tous ces traitements sont mis au point dans la perspective d'une utilisation en combinaison avec les stratégies thérapeutiques actuelles. Ils constituent un moyen d'améliorer l'efficacité du traitement et de mettre en œuvre une prise en charge personnalisée.

Des essais randomisés récemment terminés ont identifié de nouvelles combinaisons thérapeutiques (81), des techniques d'immunothérapie (102) et de nouveaux dispositifs (93) capables d'améliorer la prise en charge des patients atteints de GBM. Le système NovoTTF-100A est particulièrement intéressant de par son mécanisme d'action. Des essais sont menés pour tenter de mettre au point une stratégie thérapeutique qui l'associerait à une thérapie conventionnelle pour obtenir une synergie de leurs actions. Des études de cas ont suggéré que son association avec le bévacizumab pourrait être efficace pour le traitement des GBM récidivants et les patients ne présentaient pas d'effets indésirables

graves autres que ceux pouvant être induits par le bévacizumab seul (129, 130). Une étude prospective de phase II évaluant la combinaison NovoTTF-100A et bévacizumab chez les patients avec un GBM récidivant, est actuellement menée. Le but est de déterminer l'efficacité de l'association en mesurant le taux de survie sans progression à 6 mois. Un autre essai multicentrique de phase II en cours s'intéresse à la triple association NovoTTF-100A + bévacizumab + carmustine en cas de première récurrence. De multiples combinaisons thérapeutiques sont possibles, en s'assurant que la sécurité d'utilisation est acceptable pour les patients. Ceci passe notamment par l'association de thérapeutiques avec divers mécanismes d'action. Une étude pilote se propose ainsi d'évaluer à la récurrence la combinaison NovoTTF-100A + bévacizumab + radiothérapie hypofractionnée.

L'utilisation du système NovoTTF est autorisée par la FDA, en monothérapie, dans le cas d'un GBM récidivant et depuis peu en situation adjuvante. Son emploi en première ligne a fait l'objet d'un essai clinique de phase III, prospectif, multicentrique qui évalue son association au témozolomide chez les patients atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqué (97). Les premiers résultats montrent une amélioration de la survie sans progression et une tendance à l'amélioration de la survie globale.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Noémie PAUBEL

Les glioblastomes sont des tumeurs astrocytaires malignes de grade IV et constituent les tumeurs malignes primitives du système nerveux central les plus fréquentes et les plus agressives avec une médiane de survie de 12 à 15 mois. Elles font partie des gliomes qui, pour la plupart, s'infiltrent dans le parenchyme sain de proche en proche sans délimitation nette. Les glioblastomes forment un groupe hétérogène en raison de leur importante variabilité morphologique, cytologique et moléculaire. De par leur fréquence et leur gravité, ils constituent un enjeu thérapeutique important.

La prise en charge initiale repose sur la chirurgie avec une résection de la tumeur la plus large possible et la chirurgie guidée par fluorescence permet d'améliorer la qualité de la résection. La suite du traitement est basée sur la radiochimiothérapie concomitante avec le témozolomide ou protocole de *Stupp*. Malgré la mise en place d'un traitement optimal, la récurrence est la règle et les options thérapeutiques à disposition restent limitées. Le recours au bévacizumab demeure fréquent mais ses modalités d'utilisation ne sont pas clairement définies.

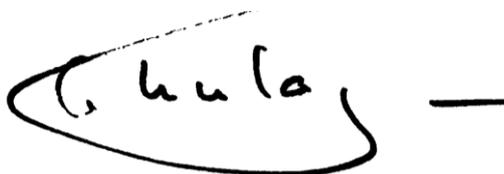
Ce travail a eu pour objectif de décrire les pratiques de prise en charge pour des patients avec un glioblastome nouvellement diagnostiqué en 2011, d'évaluer le coût et l'efficacité de la prise en charge puis de comparer les résultats avec ceux obtenus sur deux cohortes de patients diagnostiqués en 2004 et en 2008. Ce suivi nous a permis d'avoir un recul d'une décennie sur les évolutions de la prise en charge des patients avec un glioblastome.

Les trois cohortes représentent 217 patients avec un glioblastome nouvellement diagnostiqué au cours des années 2004, 2008 et 2011. Bien que la médiane de survie globale n'ait pas augmenté entre 2011 et 2008 (17,5 mois versus 17 mois, NS), le bénéfice initialement observé entre 2004 et 2008 a été confirmé en 2011 (+ 7,5 mois entre 2011 et 2004, $p < 0,05$). Cette évolution est concomitante aux changements majeurs décrits dans les stratégies thérapeutiques, avec une utilisation plus large du témozolomide et/ou du bévacizumab.

Concernant le coût total de la prise en charge du glioblastome dans la pratique, celui-ci a augmenté de près de 25 000 € par patient (+ 47 %) entre 2004 et 2011. Avec l'utilisation croissante des pharmacothérapies, les coûts des médicaments de chimiothérapie ont contribué à près des deux tiers de l'augmentation des coûts, avec une large part imputable au bévacizumab (près de 10 000 €). Les autres postes de dépenses médicales ont été plutôt stables. En effet, bien que le coût des séjours hospitaliers ait été proche de 48 000 € pour les patients du groupe 3 (contre environ 41 000 € pour les patients des groupes 1 et 2), l'augmentation n'a pas été statistiquement significative.

Malgré les limites de cette étude de cohorte monocentrique, ces résultats sont utiles dans la présentation du modèle de prise en charge des patients atteints d'un glioblastome. Il existe un nombre croissant d'études qui évaluent le rapport coût-efficacité des thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des glioblastomes. Celles-ci se montrent en effet de plus en plus indispensables, devant l'émergence de nouvelles thérapeutiques efficaces et onéreuses.

**Le Président de la thèse,
Professeur Gilles AULAGNER**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'G. Aulagner', enclosed within a large, hand-drawn oval. A horizontal line is drawn to the right of the signature.

**Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 28/9/15**

**Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques –
Faculté De Pharmacie
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C. Vinciguerra', written in a cursive style.

Professeure C. VINCIGUERRA

ANNEXE

L'article ci-après a été soumis pour publication à la revue *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* le 28 août 2015.

TITLE: Current trends in the management of glioblastoma in a French University Hospital and associated direct costs

Author's name: Henaine AM ¹, Paubel N ², Ducray F ³, Diebold G ⁴, Frappaz D ⁵, Guyotat J ⁶, Cartalat-Carel S ³, Aulagner G ^{1,2}, Hartmann D ¹, Honnorat J ³, Armoiry X ^{1,7}

¹ Université de Lyon, Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France/ UMR CNRS 5510 MATEIS, Lyon, France

² Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Pharmacy Department, Lyon, France

³ NeuroOncology Department, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Lyon, Neuroscience Research Center INSERM U1028/CNRS UMR 5292, University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

⁴ Centre Hospitalier de Roanne, Pharmacy Department, Roanne, France

⁵ Centre Léon Bérard, Department of Pediatric and Adult Neuro-Oncology, Lyon, France

⁶ Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Neurosurgery Department, Lyon, France

⁷ Hospices Civils de Lyon, Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, Cellule Innovation, Lyon, France

AUTHOR FOR CORRESPONDENCE

Xavier ARMOIRY PharmD, PhD

Hospices Civils de Lyon, Délégation à la recherche clinique et à l'innovation, Cellule Innovation / Groupement Hospitalier Est, Service pharmaceutique, Avenue du doyen Lépine, 69 500 Bron, France.

Email : xavier.armoiry@chu-lyon.fr

Téléphone: 00 33 472 357 245

Fax : 00 33 472 357 331

Article word count: 3888 words

Abstract word count: 349 words

ABSTRACT

What is new and objectives

The current patterns of care of glioblastoma in real practice settings are poorly described. In a pharmaco-epidemiologic study, we highlighted the changes in the management of patients with glioblastoma (GBM) newly diagnosed between 2004 and 2008. Our aim was to complete the previous report with a cohort of patients diagnosed in 2011 and to emphasize the trends on pharmacotherapies for GBM over the last decade.

Methods

A single-center-study was conducted on three historic cohorts of GBM patients newly diagnosed during years 2004, 2008, and 2011 (corresponding to Group 1, 2, and 3 respectively) with limitations to those eligible to radiotherapy after initial diagnosis. The type of medical management was described and compared, as well as overall survival and total costs from diagnosis to death or the last follow-up date. Cost analysis was performed under the French Sickness Fund perspective using tariffs from 2014.

Results

Two hundred seventeen patients (49 in Group 1, 73 in Group 2, 95 in Group 3) were selected with similar baseline characteristics. Fluorescence-guided surgery using 5-ALA was increasingly used over the three periods. There was a strong trend towards a broader use of temozolomide radiochemotherapy (39%, 73%, and 83% of patients respectively) as first-line treatment as well as bevacizumab regimen at recurrence (6%, 48%, and 58% of patients respectively). The increase of overall survival between Group 2 and Group 1 was confirmed for patients in Group 3 (17.5 months vs 10 months in Group 1). The mean total cost per patient was 53368 € in Group 1, 70 201 € in Group 2, and 78355 € in Group 3. Hospital care represented the largest expenditure (75%, 59% and 60% in groups 1, 2 and 3 respectively) followed by chemotherapy drugs costs (11%, 30% and 29% respectively).

Conclusion

As far as we know, this is the first study reporting the trends in the management of GBM in real life practice over ten years. Novel strategies seem to have improved overall survival while increasing the total costs of care.

Keywords: glioblastoma, temozolomide, bevacizumab, costs, clinical practice

INTRODUCTION

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common malignant primary brain tumor among adults (1, 2) with an annual incidence of approximately 3,000 patients diagnosed in France (3). Despite optimal multimodality treatment that typically includes surgical resection, radiation, and chemotherapy, recent clinical trials have reported a median survival of only 14–16 months with a 26–33% 2-year-survival rate (4, 5).

The challenges in developing effective treatments in GBM patients, for both initial therapy and at the time of recurrence, are attributed to the relative rarity of the tumor and its molecular heterogeneity. While radiochemotherapy (Stupp regimen) in the front-line therapy has contributed to improve overall survival, chemotherapy options continue to be quite limited in the recurrent setting. A variety of agents have been used with rather disappointing results. Antiangiogenic strategies plays a potential role in the treatment of GBM especially that this disease is highly angiogenic and presents high levels of intratumoral VEGF expression. Among the agents used, bevacizumab has been approved by the FDA for patients with recurrent glioblastoma, based on a high response rate with prolonged progression-free-survival. In European countries, the current status of bevacizumab is not stabilized as the European Medicine Agency (EMA) provided a negative opinion for the approval of bevacizumab for both first-line and recurrent GBM. Few studies have reported off-label use of bevacizumab for recurrent GBM but the frequency of this practice, in routine, is poorly addressed.

Overall, the way pharmacotherapies for GBM management are used and positioned in daily practice, as well as their associated costs, is not well documented. In a previous study, we reported the changes of the management of GBM in patients newly diagnosed over the years 2004 and 2008 within a French university hospital (6). Here, our objectives were to describe the pattern of usual care of patients with GBM diagnosed during 2011, to measure associated effectiveness and costs, and to compare the outcomes to those observed in patients with GBM diagnosed during 2004 and 2008.

PATIENTS AND METHODS

Study type and selection of patients

A pharmaco-epidemiologic study was conducted on three historic cohorts of patients from the Pierre Wertheimer's university hospital (Lyon, France). Patients were followed-up prospectively after performing a chart review. Selection criteria were all patients: 1)- With an histologically confirmed GBM; 2)- Eligible to radiotherapy after initial diagnosis regardless of its modality (radiotherapy alone, followed by adjuvant chemotherapy, or concomitant to temozolomide); 3)- Period of diagnosis between 1 January 2004 and 31 December 2004 (group 1) OR between 1 January 2008 and 31 December 2008 (group 2) OR between 1 January 2011 and 31 December 2011 (group 3). Populations from groups 1 and 2 corresponded to those previously described by Diebold et al.(6). Non-selection criteria were patients with antecedents of low grade glioma or past brain surgery. Patients with incomplete follow-up data were excluded.

Endpoints

The patterns of care for patients diagnosed over the three periods were described and compared by the type of medical management after diagnosis and at disease recurrence. The number of lines of chemotherapy was also described. The effectiveness of therapeutic management was evaluated by overall survival corresponding to the mean duration from diagnosis to death from any cause (or date of last follow-up at time of data collection). The comparisons performed were Group 3 vs Group 2 (Year 2011 vs Year 2008) and Group 3 vs Group 1 (Year 2011 vs Year 2004).

Costs analysis

Cost analysis was performed in the perspective of the French Sickness Fund with limitations to direct costs. All costs were expressed in Euros (€) and calculated using rates from year 2014. No discount rate was applied to total costs.

The items of medical consumption collected from chart review were:

- Chemotherapy drugs: costs were calculated with limitations to drugs reimbursed in addition to diagnosis related groups (DRGs)'s tariffs in France and for outpatient treatment with limitation to temozolomide, on the basis of the dosages recorded and the official tariffs.

- Hospital stays: the DRGs corresponding to the management of patients in relation with GBM (both daily and long-duration hospitalizations) were extracted from the French Medical Information System (*programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI]*). The PMSI is a national database in which the data of activity of French hospitals (both public and private) are prospectively collected. The DRGs were valued on the basis of official tariffs. Some medical resources expenses were estimated based on the interview of two senior oncology specialists experienced in GBM management and included:
 - Medical visits: each patient was considered to have one oncology specialist visit every 2 months, one neurosurgeon visit 10 weeks and one 12 months after surgery, and one radiotherapy specialist visit before and during each week of radiotherapy and once per year after.
 - Outpatient procedures: each patient was considered to have one control MRI scan every 3 months and biological examinations every week during radiotherapy and every 2 weeks during chemotherapy treatment.
 - Medicalized transportation: we considered that 90 % of patients would benefit from medical transports and an average distance set at 30 km between the institution and the patient's home. The costs associated with those three items were calculated using official tariffs.
- The specific costs for medical expenses are reported in Table 1.

Data collection

Clinical data and medical resource expenses were collected by a clinical research associate and two pharmacists using a specific questionnaire including the following items: description of the disease (location), patients' characteristics (gender, age and KPS (Karnofsky performance score) at diagnosis), description of first-line treatment (date and type of initial surgery [including the potential use of fluorescence guided surgery]); date, type and dose of adjuvant treatment) and management at recurrence (date, type and dose of all chemotherapy; date and type of repeated surgery; date, type and dose of re-irradiation), occurrence of death and date.

The extraction of DRGs from the PMSI was performed by the medical information departments from Lyon University Hospital as well as medical centers where patients had been hospitalized.

The date of last data collection was March 2015.

Statistical analysis

Categorical variables were presented as counts and percentages and compared using Pearson χ^2 test or Fisher exact test, as appropriate. Quantitative variables were presented as mean \pm standard deviation and compared using Student's t test or Mann-Whitney's U test depending on their normality, which was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Survival was calculated with the use of Kaplan-Meier analysis and compared using the log-rank test. A level of 0.05 was used to test for significance. Analyses were performed with SPSS Software, version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTS

Patient characteristics and clinical outcomes

Among the 179 patients newly diagnosed with a histologically confirmed GBM during Year 2011, 97 (54%) were eligible to radiotherapy. Two (2%) were excluded due to incomplete follow-up data. In our previous study, 49 and 73 had been selected during Year 2004 and Year 2008 respectively. In total, 217 patients met the criteria of selection (49 from Year 2004, 73 from Year 2008, 95 from Year 2011). At the last assessment recorded in the patient chart, 22 patients were still alive (2 in group 1, 5 in group 2 and 15 in group 3). Their characteristics at diagnosis were similar between the three periods (Table 2). The median survival from diagnosis to last follow-up was 10 months in group 1, 17 months in group 2 and 17.5 months in group 3 ($p_{2011vs2004}<0.05$; $p_{2011vs2008}=NS$) (figure 1).

Oncologic management

Front-line treatment

At diagnosis, the proportions of patients who underwent surgical resection versus those who had biopsy only were stable over time. Among patients who underwent surgery, fluorescence-guided surgery with 5-Amino Levulinic Acid (5-ALA) was increasingly used (0% of patients in 2004, 12.5% in 2008, 39.5% in 2011). Adjuvant therapy greatly differed between each group with regards to the modality of radiation therapy as illustrated by the larger proportion of patients in groups 3 and 2 benefiting from concomitant radiotherapy plus temozolomide (83% vs 71% vs 39% for Groups 3 to 1 respectively) and consequently a smaller proportion of radiotherapy alone followed by adjuvant chemotherapy in group 3 and 2 (5% vs 6% vs 27% for Groups 3 to 1 respectively).

Management of tumor recurrence

Oncologic management at recurrence (table 3) mainly consisted in chemotherapy (51% of patients in group 1, 62% in group 2, and 61% in group 3 receiving at least one line of chemotherapy), patients in group 3 and 2 having received more line of chemotherapy than patients from group 1 (1.0 vs 1.0 vs 0.5 respectively, ($p_{2011vs2004}<0.05$; $p_{2011vs2008}=NS$)). The different combinations of chemotherapy used for the treatment of GBM in all groups are presented, all line confused, on table 4. Patients in groups 2 and 3 received more frequently a bevacizumab regimen at recurrence. There was a trend towards a wider use of bevacizumab in combination with belustine (9% in group 3 vs 0% in groups 1 and 2).

Cost analysis

Medical resource consumptions

Medical resources consumptions are presented in Table 4 with limitation to those related to chemotherapy. The mean consumptions of systemic chemotherapy were significantly increased in group 3 (x 2.8 for temozolomide /group1, x 1.1 /group 2 and x 8.6 for bevacizumab / group 1 and x 1.1/group 2). The mean number of hospital stays for IV chemotherapy infusion was increased between the three periods (8 in group 3 vs 6.3 in group 2 and 2.8 in group 1).

Cost comparison

The mean total direct costs for GBM management was estimated at 53368€ (min: 11181 €; max: 166145€) in patients from group 1, 70201 € (min: 20957 €; max: 182038 €) in patients from group 2 and 78355€ (min: 26037 €; max: 273003 €) ($p_{2011 vs 2004}<0.05$; $p_{2011 vs 2008} NS$). The description of costs per type of expense is shown in Table 5. The major cost components were the hospital stays accounting for 75% of total cost per patient in group 1, 59% in group 2 and 60% in group 3, followed by chemotherapy drugs costs (11%, 30% and 29.4% respectively). The difference for total costs between the groups was not related to the cost of hospital stays (around 41 000 € per patient, mainly represented by the cost of surgery and supportive care) but to the one of chemotherapy agents (22843€ in group 3 vs 21082 € in group 2 and 6156 € in group 1, $p_{2011 vs 2004}<0.05$; $p_{2011 vs 2008} NS$). This later was due to the higher expense for bevacizumab (+ 10165€ between groups 3 and 1, $p<0.05$; + 1223 € between groups 3 and 2, NS) and for temozolomide (+6890€ between groups 3 and 1, $p_{2011 vs 2004}<0.05$; 474 € between groups 3 and 2, NS). In the three cases, the two agents represented more than 90% of expenses related to chemotherapy.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study reporting the evolution of the patterns of usual care and medical costs of GBM patients over a decade. The main characteristics of our cohorts were similar to those recently reported in two French large population based studies (3, 7) with regards to the age at diagnosis and the sex ratio. The first notable change for patients diagnosed during Year 2011 is the wider use of fluorescence-guided surgery at diagnosis.

Fluorescence-guided surgery using 5-ALA (Gliolan[®], Medac GmbH, Germany) is a new technique aimed at improving the quality of brain tumor resection (8, 9). It consists in the oral intake, by the patient, of 5-ALA which is absorbed by brain cells and metabolized into a fluorescent compound called protoporphyrin IX (PPIX). Since glioma cells absorb more of 5-ALA and change it more rapidly into PPIX, higher levels accumulate in the cancer cells than in normal tissue (10). When illuminated under a blue light of specific wavelength during the surgical procedure, the PPIX in the tumour glows an intense red, while the normal brain tissue appears blue. The EMA approved the use of Gliolan[®] in 2008 following the results of a phase III trial that showed a dramatic improvement of complete resection in comparison to conventional surgery (11). Interestingly, with the increasing use of this technique in our center, the proportion of complete resection was 91% for the 2011 cohort which is particularly high. However, this result must be taken with caution since the quality of resection was onsite reported and not assessed by an independent centralized committee.

The second major trend corresponds to a strong increase in the use of temozolomide radiochemotherapy (Stupp regimen) as adjuvant treatment (5). The higher proportion of temozolomide radiochemotherapy in groups 2 and 3 comes after publication of results of the randomized phase III trial in 2005, where post-operative chemo-radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) was shown to improve overall survival (5, 12). The 17% of patients from group 3 who didn't receive the Stupp regimen corresponds to patients who couldn't have tolerated TMZ. According to the latest European guidelines, this regimen is the standard of care of GBM in patients eligible to radiation therapy (13).

Despite being off-label, the results from cohorts of years 2008 and 2011 confirm the large frequency of bevacizumab regimen at recurrence. This trend seems to be related to the diffusion of the ANOCEF (French neuro-oncology association) guidelines in 2007, which were recently updated, that considered this treatment as helpful with regards to clinical data (14) at exception of patients with age > 70 years and those with Karnofsky performance status < 70. Although the US Food and Drug Administration (FDA) granted approval of single-agent bevacizumab in May 2009, its role is still a strong argument of debate in Europe as the

EMA rejected approval of this agent despite encouraging results from phase II studies (15-17). Therefore, new prospective randomized trials with bevacizumab in the recurrent setting are being conducted to provide more accurate data on its benefit at recurrence (EORTC26101) (18). Furthermore, the optimal regimen of bevacizumab at recurrence has to be clearly defined. Although bevacizumab was initially assessed in combination with irinotecan, our results emphasize that it becomes more frequently used with belustine accordingly to recent clinical trials (19).

The latest ESMO guidelines consider the effect of bevacizumab on life expectancy as unknown (13). However, until more data from prospective trials are available, the use of bevacizumab at recurrence remains a controversial subject. In our study, no use of bevacizumab as adjuvant therapy (in combination with the Stupp regimen) was observed. It is consistent with the recently published phase III trials that showed that frontline bevacizumab didn't improve overall survival (20, 21).

In our previous study, we reported that patients newly diagnosed during Year 2008 had a dramatic improvement of overall survival in comparison to those from 2004 (17 months versus 10 months respectively; $p < 0.05$). Although the overall survival didn't improve in comparison between 2011 and 2008 cohorts (17.5 months versus 17 months; NS), the benefit initially observed was confirmed (+7.5 months between 2011 and 2004; $p < 0.05$).

This is concomitant to the major changes described in therapeutic strategies. Our study was not designed to evaluate the effectiveness of a wider use of temozolomide and/or bevacizumab in terms of overall survival but our results translate a global improvement of local patient's care in our institution over the last decade.

This study is original in reporting the total cost of GBM management per patient in real life practice. With the increasing use of pharmacotherapies, such as temozolomide and bevacizumab, the overall cost per patient has increased of almost 25000 € per patient (+47%) from 2004 to 2011. Indeed, chemotherapy drugs costs have contributed to almost 66 % of the costs increase with bevacizumab representing the main cause (nearly +10 000 €). The increase of cost due to chemotherapy could have been much higher since the regulated price of bevacizumab and temozolomide were reduced over the last years. Knowing that bevacizumab is off-label when given to GBM patients, a much stronger regulation on its price by French Health Authorities could be a way to contain the associated budget impact in a more acceptable target. The other subsets of medical expenditures were rather stable overtime. Indeed, although hospital stays were almost 48000 € for patients from group 3 (versus around 41000 € for groups 1 and 2), the increase was not statistically significant. Looking into

details, this increased value is due to three patients from group 3 who were hospitalized almost two third of the time of their management and who had a survival exceeding 24 months.

Limitations of the study

First, the improvement of overall survival between the three periods cannot be extrapolated to all patients with GBM as the selected cohorts were only patients eligible to radiotherapy at first line treatment, which is the one the likeliest to benefit from novel therapeutic strategies.

Second, our results are based on a limited number of patients from a single center heavily specialized in GBM management. That's why this experience may not be generalized to all French centers. At last, as the economic analysis was restricted to direct GBM cancer-related medical costs, indirect costs were not included, which underestimates the total costs of GBM in all groups.

Despite the limitations of this single-center cohort study, those results are useful in presenting the pattern of care of patients with GBM in real-life perspective. This approach may be complementary to results from clinical trials as it's more representative of routine clinical practices. This type of study may also represent useful information within the scope of medical-decision making.

There is an emerging body of literature on cost issues related to the management of GBM. A few were focused in assessing cost-effectiveness of fluorescence guided surgery with 5ALA (22, 23) but the majority of them have evaluated the cost-effectiveness of using temozolomide as adjuvant therapy (24, 25). A recent paper from Kovic et al. (26) showed that the use of bevacizumab as front line regimen was associated to a non-acceptable incremental cost-utility ratio (almost 440 000 US dollars/QALY ratio). However, there is a lack of cost-effectiveness evaluation regarding its use at GBM recurrence. This issue should be addressed following the results of ongoing phase III trials.

The management of GBM patients in clinical routine practice is expected to keep on changing over time which will raise new questions about the respective role within treatment strategies or in relation to conventional treatments as well as their cost-effectiveness. Cost-effectiveness evaluations will be mandatory taking the example of emerging technologies such as the NovoTTF-100A System (Novocure) consisting in the delivery of tumor treating field which disturbs cells during different phases of mitosis. Although the use of this health technology as front-line therapy was shown to improve overall survival by five-months (27), its cost of nearly 20 000 US dollars per month is likely to exceed commonly admitted thresholds of cost-effectiveness.

CONCLUSION

Economic evaluations on cancer being rather rare in France, our study provides original data to medical community on the total cost of GBM's management per patient. This type of data may represent useful information within the scope of medical-decision making.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None for AMH, NP, GD, DF, JG, SCC, VB, AF, GA, DH, XA.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge all Medical Databases Departments which accepted to collaborate (Hospices Civils de Lyon, Centre Léon Bérard de Lyon, HAD Soins et Santé, Centre Hospitalier de Annecy, Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse, Centre Hospitalier de Châlon, Centre Hospitalier de Mâcon, Centre Hospitalier de Montélimar, Centre Hospitalier de Roanne, Centre Hospitalier de Villefranche et Hôpitaux du Léman). We also thank Martine Lionnet, Philippe Messy, Sandrine Couray-Targe for their contributions in the completion of the database or their support.

References

1. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. *Methods in molecular biology*. 2009;472:323-42.
2. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *The New England journal of medicine*. 2008;359(5):492-507.
3. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daude H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, et al. [French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects]. *Neuro-Chirurgie*. 2012;58(1):4-13.
4. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4085-91.
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.
6. Diebold G, Ducray F, Henaine AM, Frappaz D, Guyotat J, Cartalat-Carel S, et al. Management of glioblastoma: comparison of clinical practices and cost-effectiveness in two cohorts of patients (2008 versus 2004) diagnosed in a French university hospital. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2014;39(6):642-8.
7. Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro-oncology*. 2010;12(7):725-35.
8. Jacquesson T, Ducray F, Maucourt-Boulch D, Armoiry X, Louis-Tisserand G, Mbaye M, et al. [Surgery of high-grade gliomas guided by fluorescence: a retrospective study of 22 patients]. *Neuro-Chirurgie*. 2013;59(1):9-16.
9. Guyotat J PJ, Armoiry X, Pavlov V, Metellus P. 5-Aminolevulinic Acid–Protoporphyrin IX Fluorescence-Guided Surgery of High-Grade Gliomas: A Systematic Review. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. 2016;43.
10. Montcel B, Mahieu-Williams L, Armoiry X, Meyronet D, Guyotat J. Two-peaked 5-ALA-induced PpIX fluorescence emission spectrum distinguishes glioblastomas from low grade gliomas and infiltrative component of glioblastomas. *Biomedical optics express*. 2013;4(4):548-58.
11. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(5):392-401.
12. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459-66.
13. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G, Group EGW. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii93-101.
14. Guiu S, Taillibert S, Chinot O, Taillandier L, Honnorat J, Dietrich PY, et al. [Bevacizumab/irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas: preliminary results of an ANOCEF Multicenter Study]. *Revue neurologique*. 2008;164(6-7):588-94.

15. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-40.
16. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(4):1253-9.
17. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(5):740-5.
18. Mrugala MM. Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective. *Discovery medicine*. 2013;15(83):221-30.
19. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):943-53.
20. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(8):709-22.
21. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(8):699-708.
22. Esteves S, Alves M, Castel-Branco M, Stummer W. A pilot cost-effectiveness analysis of treatments in newly diagnosed high-grade gliomas: the example of 5-aminolevulinic Acid compared with white-light surgery. *Neurosurgery*. 2015;76(5):552-62; discussion 62.
23. Slof J, Diez Valle R, Galvan J. Cost-effectiveness of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery. *Neurologia*. 2015;30(3):163-8.
24. Messali A, Villacorta R, Hay JW. A review of the economic burden of glioblastoma and the cost effectiveness of pharmacologic treatments. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(12):1201-12.
25. Messali A, Hay JW, Villacorta R. The cost-effectiveness of temozolomide in the adjuvant treatment of newly diagnosed glioblastoma in the United States. *Neuro-oncology*. 2013;15(11):1532-42.
26. Kovic B, Xie F. Economic Evaluation of Bevacizumab for the First-Line Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(20):2296-302.
27. Roger Stupp ST, Andrew Kanner, Santosh Kesari, Steven A Toms, Gene H. Barnett, Karen L. Fink, Antonio Silvani, Frank S. Lieberman, Jay-Jiguang Zhu, Lynne Patricia Taylor, Jérôme Honorat, Andreas Hottinger, Thomas Chen, David Dinh Tran, Chae-yong Kim, Hal W. Hirte, Monika E. Hegi, Yoram Palti, Zvi Ram. Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma—First report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 2000).

Table 1: Unit costs data (€ 2014)

Resource	€ 2014
Diagnosis-related groups (most frequent)	
01C04: Craniotomy (inpatient)	5 578 – 13 100 ^a
28Z20Z: Radiation therapy : treatment planning (outpatient)	998
28Z18Z: Radiation therapy (1 fraction, outpatient)	181
17M06: Chemotherapy (inpatient)	2 303 – 3 797 ^a
28Z07Z: Chemotherapy (outpatient)	396
01M26: SNC affection (inpatient)	2 687 - 7 225 ^a
23Z02Z: Palliative care (inpatient)	4 123 – 6 184 ^a
Chemotherapy drugs (cost per course per patient^b)	
Bevacizumab (10mg/kg)	5 271
Concomitant Temozolomide (75mg/m ²)	4 659
Adjuvant Temozolomide (200 mg/m ²)	1 479
Fotemustine (100 mg/m ²)	435
Carmustine implant	1149
Outpatient visits^c	
Specialist	25
Outpatient procedures (most frequent)	
MRI scan	142
Blood count examination	7,83
Transportation	
One way and back	118

^a: Min and max values

^b: Patient with 70kg and 1,7 m² body surface

^c:Oncologist, radiologist & neurosurgeon

Table 2: Characteristics of GBM patients at diagnosis

	Group 1 (2004) N = 49	Group 2 (2008) N = 73	Group 3 (2011) N=95	<i>P</i>	
				2011 vs 2004	2011 vs 2008
Age (years)	60.2±11.0	59.9±11.0	59.2±10.7	NS	NS
Sex-ratio (M/F)	32/17 (65%/35%)	46/27 (63%/37%)	62/33 (65%/35%)	NS	NS
Tumor location					
Right	26 (53%)	37 (51%)	41 (43%)		
Left	21 (43%)	35 (48%)	49 (52%)		
Bilateral	0 (0%)	1 (1%)	5 (5%)	NS	NS
Unknown	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)		

Table 3: Oncologic management per group of patients

	Group 1 (2004) N = 49	Group 2 (2008) N = 73	Group 3 (2011) N=95	<i>P</i>	
				<i>2011 vs 2004</i>	<i>2011 vs 2008</i>
Adjuvant treatment					
Radiotherapy alone	17 (34%)	17 (23%)	11 (12%)		
Radiotherapy with concomitant temozolomide	19 (39%)	52 (71%)	79 (83%)	<0.05	<0.05
Radiotherapy alone followed by adjuvant chemotherapy	13 (27%)	4 (6%)	5 (5%)		
Recurrence treatment					
Chemotherapy	25 (51%)	47 (64%)	58 (61%)	NS	NS
Redo surgery *	6 (12%)	5 (7%)	4 (4%)	<0.05	NS
New radiation therapy	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	NS	NS
Abstention	22 (45%)	24 (30%)	27 (28%)	<0.05	NS
Patient having benefited chemotherapy per stage of the disease					
Adjuvant situation	32(65%)	54 (74%)	88 (91%)	<0.05	NS
First recurrence	16(33%)	43 (59%)	57 (59%)	<0.05	<0.05
Second recurrence	5(10%)	20(27%)	32 (33%)	<0.05	<0.05
Third recurrence and more	2(4%)	7(10%)	9 (9%)	<0.05	NS

NS indicates non-significant.* including carmustine implant.

Table 4: Resources consumptions regarding chemotherapies

	Group 1 (2004)	Group 2 (2008)	Group 3 (2011)	<i>P</i>	
	N = 49	N = 73	N=95	2011 vs 2004	2011 vs 2008
Type of chemotherapy (all line of treatment confused)					
Temozolomide	27 (55%)	60 (82%)	92 (95%)	<0.05	<0.05
Bevacizumab regimen	3 (6%)	35 (48%)	56 (58%)	<0.05	<0.05
+ irinotecan	3 (6%)	31 (42%)	38 (40%)	<0.05	NS
+ belustine	0 0%	0 (0%)	9 (9%)	<0.05	<0.05
Fotemustine	9 (18%)	6 (8%)	8 (8%)	NS	NS
PCV*	8 (16%)	4 (6%)	7 (7%)	NS	NS
Other	5 (10%)	3 (4%)	8 (8%)	NS	NS
Number of line of chemotherapy (all line of treatment confused)	0.5 ± 0.8	1.03 ± 0.971	1.04 ± 1.01	<0.05	NS
Hospital stays for chemotherapy sessions (number)	2.8 ± 6.5	6.3 ± 8.3	8 ± 12.2	<0.05	NS
Consumption of chemotherapy agent (mg)					
Temozolomide	4 807 ± 5 851	12 089 ± 11135	13 552 ± 7705	<0.05	NS
Bevacizumab	535 ± 2 488	4 098 ± 6 147	4 585 ± 6508	<0.05	NS
Fotemustine	169 ± 385	42 ± 149	46 ± 183	<0.05	NS
Gliadel (Carmustine implants)	0.1 ± 0.3	0.03 ± 0.16	0.07 ± 0.53	NS	NS

* PCV = procarbazine–lomustine–vincristine

Table 5: Mean total costs per patient and per group

	Group 1	Group 2	Group 3	P	
	(2004) N = 49	(2008) N = 73	(2011) N=95	2011 vs 2004	2011 vs 2008
HOSPITAL STAYS					
Surgical hospital stays	10118 ± 5803	8421 ± 3672	9353 ± 4421	NS	NS
Radiation therapy hospital stays	5958 ± 2194	6828 ± 3263	7137 ± 3183	NS	NS
Chemotherapy hospital stays	2838 ± 4226	3085 ± 4 023	3573 ± 5323	NS	NS
Others hospital stays	21764 ± 22000	22767 ± 19141	27709 ± 29232	NS	NS
Total hospital stays costs	40678 ± 23654	41101 ± 20494	47772 ± 31524	NS	NS
CHEMOTHERAPY DRUGS					
Temozolomide	4241 ± 5158	10657 ± 9780	11131 ± 6774	<0.05	NS
Bevacizumab	1343 ± 6244	10285 ± 15429	11508 ± 16335	<0.05	NS
Fotemustine	432 ± 986	108± 381	119 ± 468	<0.05	NS
Carmustine implants	141 ± 380	31 ± 189	85 ± 609	<0.05	NS
Total chemotherapy drugs costs	6156 ± 8771	21082 ± 20866	22843 ± 19177	<0.05	NS
in adjuvant situation	3363 ± 5136	8250 ± 8506	11581 ± 8437	<0.05	<0.05
in recurrence situations	2796 ± 7104	13032 ± 18620	11262 ± 16646	<0.05	NS
First recurrence	1510 ± 3870	9514 ± 13319	7034 ± 10188	<0.05	NS
Second recurrence	1150 ± 6131	2415 ± 6524	3414 ± 8293	NS	NS
Third recurrence and more	136 ± 953	1103 ± 4468	814 ± 5106	NS	NS
OTHERS CONSUMPTIONS					
Transportation costs	5216± 2716	6341 ± 3922	6121 ± 2069	<0.05	NS
MRI scans costs	762 ± 986	1000 ± 808	954 ± 461	NS	NS
Visits costs	431 ± 317	496 ± 302	480 ± 170	NS	NS
Biological examination costs	125 ± 81	181 ± 114	184 ± 104	<0.05	NS
Total others consumptions costs	6534 ± 3878	8017 ± 4549	7740 ± 2620	NS	NS
TOTAL COST	53 368 ± 27104	70201 ± 33932	78355 ± 42240	<0.05	NS

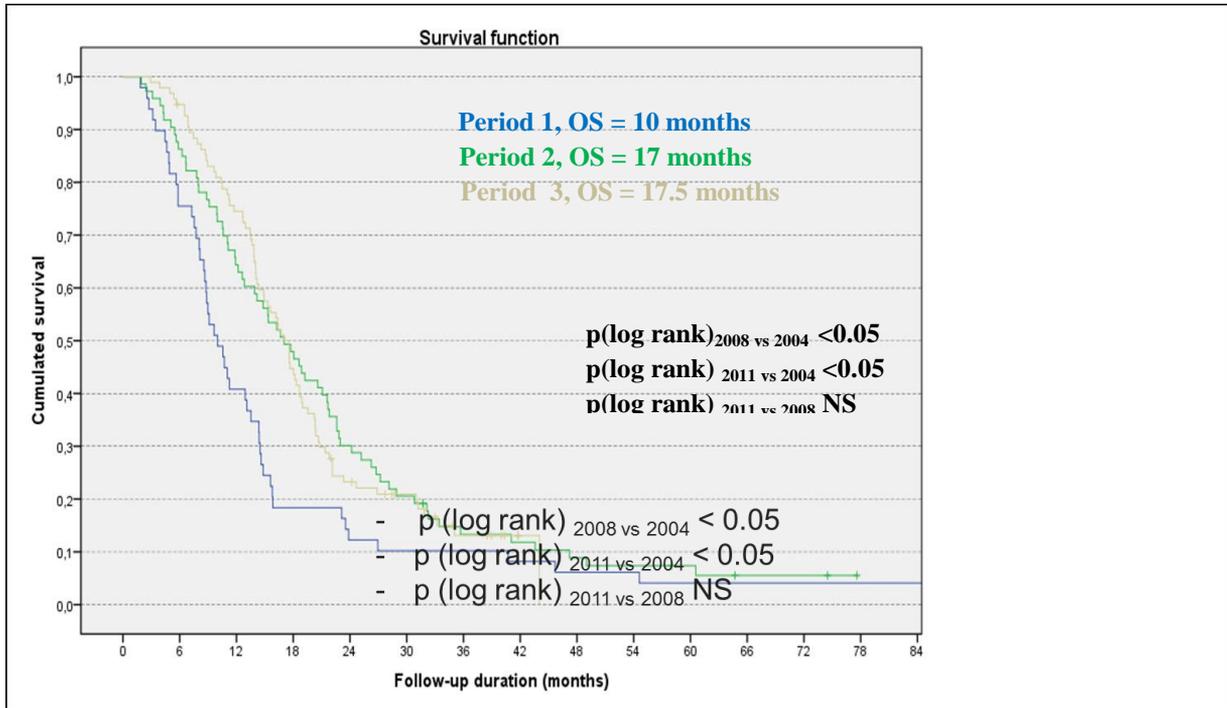


Figure 1: Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival

BIBLIOGRAPHIE

1. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol.* 2009;472:323-42.
2. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008;359(5):492-507.
3. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daude H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, et al. [French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects]. *Neurochirurgie.* 2012;58(1):4-13.
4. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4085-91.
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96.
6. Chauffert B. Référentiels de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) pour les gliomes. Décembre 2012. <http://www.anocef.org> (consulté le 12 janvier 2015).
7. Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, et al. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(3):587-94.
8. Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, Arcella A, et al. Phase II study of short-course radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):93-9.
9. Diebold G, Ducray F, Henaine AM, Frappaz D, Guyotat J, Cartalat-Carel S, et al. Management of glioblastoma: comparison of clinical practices and cost-effectiveness in two cohorts of patients (2008 versus 2004) diagnosed in a French university hospital. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics.* 2014;39(6):642-8.
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
11. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol.* 2012;14 Suppl 5:v1-49.
12. Baldi I, Gruber A, Alioum A, Berteaud E, Lebailly P, Huchet A, et al. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro Oncol.* 2011;13(12):1370-1378.
13. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. [Epidemiology of glioblastoma]. *Neurochirurgie.* 2010;56(6):433-40.

14. Brown M, Schrot R, Bauer K, Dodge J. Incidence of first primary central nervous system tumors in California, 2001-2005: children, adolescents and teens. *J Neurooncol.* 2009;94(2):263-73.
15. Almairac F, Frenay M, Paquis P. [Genetic diseases and glioblastomas]. *Neurochirurgie.* 2010;56(6):455-8.
16. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(20):1544-50.
17. Ruder AM, Carreon T, Butler MA, Calvert GM, Davis-King KE, Waters MA, et al. Exposure to farm crops, livestock, and farm tasks and risk of glioma: the Upper Midwest Health Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(12):1479-91.
18. Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, et al. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med.* 2014;71(7):514-22.
19. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003;30(6 Suppl 19):10-4.
20. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(9):704-10.
21. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med.* 2001;344(2):114-232.
22. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature.* 2004;432(7015):396-401.
23. Fareh M, Turchi L, Virolle V, Debruyne D, Almairac F, de-la-Forest Divonne S, et al. The miR 302-367 cluster drastically affects self-renewal and infiltration properties of glioma-initiating cells through CXCR4 repression and consequent disruption of the SHH-GLI-NANOG network. *Cell Death Differ.* 2012;19(2):232-44.
24. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007;170(5):1445-53.
25. Figarella-Branger D, Colin C, Tchoghandjian A, Baeza N, Bouvier C. [Glioblastomas: gliomagenesis, genetics, angiogenesis, and microenvironment]. *Neurochirurgie.* 2010;56(6):441-8.
26. Acker T, Plate KH. Hypoxia and hypoxia inducible factors (HIF) as important regulators of tumor physiology. *Cancer Treat Res.* 2004;117:219-48.
27. Johnson DR, Sawyer AM, Meyers CA, O'Neill BP, Wefel JS. Early measures of cognitive function predict survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2012;14(6):808-16.

28. Fontaine D, Paquis P. [Glioblastoma: clinical, radiological and biological prognostic factors]. *Neurochirurgie*. 2010;56(6):467-76.
29. Almairac F, Paquis P. Glioblastomes. <http://neurochirurgica.org/spip.php?article22> (consulté le 12 juin 2015).
30. Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin*. 2007;25(4):947-73.
31. Prayson RA, Agamanolis DP, Cohen ML, Estes ML, Kleinschmidt-DeMasters BK, Abdul-Karim F, et al. Interobserver reproducibility among neuropathologists and surgical pathologists in fibrillary astrocytoma grading. *J Neurol Sci*. 2000;175(1):33-9
32. Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, von Deimling A, et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(7):372-85.
33. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v190-3.
34. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014;15(p):e395-403.
35. Lacroix M, Abi-Said D, Fourny DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001; 95(2):190-198.
36. Société Française de Neurochirurgie. Réalisation de biopsies cérébrales en conditions stéréotaxiques. <http://www.neurochirurgie.fr/spip.php?article212> (consulté le 03 septembre 2015).
37. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3-8.
38. Orringer D, Lau D, Khatri S, Zamora-Berridi GJ, Zhang K, Wu C, et al. Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *J Neurosurg*. 2012;117(5):851-9.
39. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16(1):113-22.
40. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008;62(3):564-76.

41. Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG 2nd, Schmidt MH, Huang W, et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg.* 2003;98(6):1175-81.
42. Willems PW, Taphoorn MJ, Burger H, Berkelbach van der Sprenkel JW, Tulleken CA. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 2006;104(3):360-8.
43. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Lydersen S, Hernes TA, Unsgaard G. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(10):1033-41.
44. Unsgaard G, Gronningsaeter A, Ommedal S, Nagelhus Hernes TA. Brain operations guided by real-time two-dimensional ultrasound: new possibilities as a result of improved image quality. *Neurosurgery.* 2002;51(2):402-12.
45. Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, Gronningsaeter A, Nagelhus Hernes TA. Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery.* 2002;50(4):804-12.
46. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):997-1003.
47. Senft C, Seifert V, Hermann E, Franz K, Gasser T. Usefulness of intraoperative ultra-low-field magnetic resonance imaging in glioma surgery. *Neurosurgery.* 2008;63(4 Suppl 2):257-66.
48. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frenay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1124-33.
49. Sacko O, Lauwers-Cances V, Brauge D, Sesay M, Brenner A, Roux FE. Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions. *Neurosurgery.* 2011;68(5):1192-8.
50. Guyotat J. Prise en charge chirurgicale des glioblastomes : les évolutions technologiques. *E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie.* 2013;12(2):067-072.
51. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicenter phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):392-401.
52. Diez Valle R, Tejada Solis S, Idoate Gastearena MA, Garcia de Eulate R, Dominquez Echavarri P, Aristu Mendiroz J. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol.* 2011;102(1):105-13.

53. Feigl GC, Ritz R, Moraes M, Klein J, Ramina K, Gharabaghi A, et al. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg.* 2010;113(2):352-7.
54. CHU Dinant Godinne. Résection guidée par fluorescence d'une tumeur cérébrale maligne. <https://vimeo.com/128463863> (consulté le 20 août 2015).
55. Eljamel S. 5-ALA Fluorescence Image Guided Resection of Glioblastoma Multiforme: a meta-analysis of the literature. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):10443-10456.
56. Valdes PA, Leblond F, Kim A, Harris BT, Wilson BC et al. Quantitative fluorescence in intracranial tumor: implications for ALA-induced PpIX as an intraoperative biomarker. *J. Neurosurg.* 2011;115(1):11-7.
57. Schucht P, Knittel S, Slotboom J, Seidel K, Murek M, Jilch A, et al. 5-ALA complete resections go beyond MR contrast enhancement : shift corrected volumetric analysis of the extent of resection in surgery for glioblastoma. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(2):305-12;discussion 12.
58. Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD009685.
59. Schucht P, Beck J, Abu-Isa J, Anderegg L, Murek M, Seidel K, et al. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping. *Neurosurgery.* 2012;71(5):927-35;discussion 935-6.
60. Noël G, Schott R, Froelich S, Gaub MP, Boyer P, Fischer-Lokou D, et al. Retrospective comparison of chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, with or without prior gliadel implantation (carmustine) after initial surgery in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):749-755.
61. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003;5(2):79-88.
62. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii93-101.
63. Pulman J, Greenhalgh J, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD007286.
64. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, van den Bent MJ, Mason W, Belanger K, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology.* 2011;77(12):1156-64.

65. Yuan Y, Xiang W, Qing M, Yanhui L, Jiewen L, Yunhe M. Survival analysis for valproic acid use in adult glioblastoma multiforme : A meta-analysis of individual patient data and a systematic review. *Seizure*. 2014;23(10):830-5.
66. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2002;64(3):259-73.
67. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1583-8.
68. Malmström A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):916-26.
69. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459-466.
70. Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro Oncol*. 2010;12(7):725-35.
71. Graus F, Bruna J, Pardo J, Escudero D, Vilas D, Barcelo I, et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain. *Neuro Oncol*. 2013;15(6):797-805.
72. Johnson DR, O'Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol*. 2012;107(2):359-64.
73. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003.
74. Genentech. About Avastin: Proposed Mechanism of Action. <http://www.avastin-hcp.com/about-avastin/proposed-moa> (consulté le 3 septembre 2015).
75. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(30):4722-4729.
76. Wong ET, Gautam S, Malchow C, Lun M, Pan E, Brem S. Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(4):403-7.
77. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):709-22.

78. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):699-708.
79. Kovic B, Xie F. Economic evaluation of bevacizumab for the first-line treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2296-302.
80. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733-4740.
81. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerpoort LV, Hanse MC, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase II trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):943-53.
82. Vaccaro V, Fabi A, Vidiri A, Giannarelli D, Metro G, Telera S, et al. Activity and safety of bevacizumab plus fotemustine for recurrent malignant gliomas. *Biomed Res Int*. 2014;351252.
83. Soffietti R, Trevisan E, Bertero L, Cassoni P, Morra I, Fabrini MG et al. Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology). *J Neurooncol*. 2014;116(3):533-41.
84. Liu Z, Zhang G, Zhu L, Wang J, Liu D, Lian L et al. Retrospective analysis of bevacizumab in combination with fotemustine in chinese patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Biomed Res Int*. 2015:723612.
85. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist*. 2009;14(11):1131-1138.
86. European Medicines Agency (EMA). Questions and answers: Refusal of a change to the marketing authorisation for Avastin (bevacizumab), outcome of re-examination. Septembre 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000582/WC500167544.pdf (consulté le 23 août 2015).
87. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas : response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963-72.
88. Sanghera P, Perry J, Sahgal A, Symons S, Aviv R, Morrison M, et al. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme. *Can J Neurol Sci*. 2010;37(1):36-42.
89. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis : incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(2):499-508.

90. Turner SG, Gergel, Wu H, Lacroix M, Toms SA. The effect of field strength on glioblastoma multiforme response in patients treated with the NovoTTF™-100A system. *World J Surg Oncol*. 2014;12:162.
91. Kirson ED, Dbalý V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(24):10152-10157.
92. Gutin, PH, Wong ET. Noninvasive application of alternating electric fields in Glioblastoma: a fourth cancer treatment modality. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2012:126-31.
93. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2192-2202.
94. Lacouture ME, Davis ME, Elzinga G, Butowski N, Tran D, Villano JL, et al. Characterization and management of dermatologic adverse events with the NovoTTF-100A System, a novel anti-mitotic electric field device for the treatment of recurrent glioblastoma. *Semin Oncol*. 2014;41 Suppl 4:S1-14.
95. Lok E, Hua V, Wong ET. Computed modeling of alternating electric fields therapy for recurrent glioblastoma. *Cancer Med*. 2015. Epub 2015 Aug 26.
96. Miranda PC, Mekonnen A, Salvador R, Basser PJ. Predicting the electric field distribution in the brain for the treatment of glioblastoma. *Phys Med Biol*. 2014;59(15):4137-47.
97. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Santosh K, Steven AT, Gene H, et al. Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma—First report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33 Suppl:Abstract 2000.
98. Hdeib A, Sloan AE. Dendritic cell immunotherapy for solid tumors: evaluation of the DCVax® platform in the treatment of glioblastoma multiforme. *CNS Oncol*. 2015;4(2):63-9.
99. Yu JS, Liu G, Ying H, Yong WH, Black KL, Wheeler CJ. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. *Cancer Res*. 2004;64(14):4973–9.
100. Prins RM, Soto H, Konkankit V, Odesa SK, Eskin A, Yong WH, et al. Gene expression profile correlates with T-cell infiltration and relative survival in glioblastoma patients vaccinated with dendritic cell immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011;17(6):1603–15.
101. Reardon DA, Schuster JM, Tran DD, Fink KL, Nabors LB, Li G, et al. ReACT: Overall survival from a randomized phase II study of rindopepimut (CDX-110) plus bevacizumab in relapsed glioblastoma. *Neurosurgery*. 2015;62 Suppl 1:198-9.

102. Swartz AL, Li QJ, Sampson JH. Rindopepimut: a promising immunotherapeutic for the treatment of glioblastoma multiforme. *Immunotherapy*. 2014;6(6):679-90.
103. Carlsson SK, Brothers SP, Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med*. 2014;6(11):1359–1370.
104. Kitambi SS, Toledo EM, Usoskin D, Wee S, Harisankar A, Svensson R, et al. Vulnerability of glioblastoma cells to catastrophic vacuolization and death induced by a small molecule. *Cell*. 2014;157(2):313-28.
105. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res Off J Am Ass Cancer Res*. 2007;13(4):1253-9.
106. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(5):740-745.
107. Décret n°2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré. (J.O. 21 janvier 2011).
108. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Valorisation de l'activité selon la grille tarifaire 2014, version v11f, année 2014. <http://www.atih.sante.fr> (consulté le 6 mars 2015).
109. Arrêté du 25 février 2014 fixant pour l'année 2014 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale. (J.O. 26 février 2014).
110. Cour des Comptes. La sécurité sociale. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. Septembre 2014, <https://www.ccomptes.fr/Publications/Publications/La-securite-sociale2> (consulté le 5 avril 2015).
111. Avis du 9 février 2011 relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale (J.O. n°0033 du 9 février 2011 page 2555 texte n°118).
112. Avis du 12 juin 2014 relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale (J.O. n°0134 du 12 juin 2014 page 9799 texte n°92).
113. Avis du 15 février 2012 relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale (J.O. n°0039 du 15 février 2012 page 2669 texte n°115).
114. Jacquesson T, Ducray F, Maucort-Boulch D, Armoiry X, Louis-Tisserand G, Mbaye M, et al. [Surgery of high-grade gliomas guided by fluorescence: a retrospective study of 22 patients]. *Neurochirurgie*. 2013;59(1):9-16.

115. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge S, Grujcic D, Steinbach JP, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma and methylated O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) gene promoter: key results of the multicenter, randomized, open-label, controlled, phase III CENTRIC study. ASCO Meeting Abstracts. *J Clin Oncol.* 2013;31:LBA2009.
116. Guiu S, Taillibert S, Chinot O, Taillandier L, Honnorat J, Dietrich PY, et al. [Bevacizumab/irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas: preliminary results of an ANOCEF Multicenter Study]. *Rev neurol.* 2008;164(6-7):588-94.
117. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):707-15.
118. Fondation iFRAP. Transports sanitaires : 650 millions d'économies possibles. <http://www.ifrap.org/emploi-et-politiques-sociales/transports-sanitaires-650-millions-deconomies-possibles> (consulté le 16 août 2015).
119. Messali A, Villacorta R, Hay JW. A review of the economic burden of glioblastoma and the cost effectiveness of pharmacologic treatments. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(12):1201-12.
120. Wasserfallen JB, Ostermann S, Pica A, Mirimanoff RO, Leyvraz S, Villemur JG et al. Can we afford to add chemotherapy to radiotherapy for glioblastoma multiforme? Cost-identification analysis of concomitant and adjuvant treatment with temozolomide until patient death. *Cancer.* 2004;101(9):2098–105.
121. Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S. The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed highgrade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007;11(45):iii-iv,ix-221.
122. Messali A, Hay JW, Villacorta R. The cost-effectiveness of temozolomide in the adjuvant treatment of newly diagnosed glioblastoma in the United States. *Neuro Oncol.* 2013;15(11):1532-42.
123. Balañá C, Vaz MA, Lopez D, de la Peñas R, García-Bueno JM, Molina-Garrido MJ, et al. Should we continue temozolomide beyond six cycles in the adjuvant treatment of glioblastoma without an evidence of clinical benefit? A cost analysis based on prescribing patterns in Spain. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(3):273-9.
124. Darlix A, Baumann C, Lorgis V, Ghiringhelli F, Blonski M, Chauffert B, et al. Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma. *Anticancer Res.* 2013;33(8):3467-74.
125. Esteves S, Alves M, Castel-Branco M, Stummer W. A pilot cost-effectiveness analysis of treatments in newly diagnosed high-grade gliomas: the example of 5-aminolevulinic Acid compared with white-light surgery. *Neurosurgery.* 2015;76(5):552-62.

126. Slof J, Diez Valle R, Galvan J. Cost-effectiveness of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery. *Neurologia*. 2015;30(3):163-8.
127. Li R, Gao K, Luo H, Wang X, Shi Y, Dong Q, et al. Identification of intrinsic subtype-specific prognostic microRNAs in primary glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33(1):9.
128. Finocchiaro G, Pellegatta S. Perspectives for immunotherapy in glioblastoma treatment. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(6):608-14.
129. Omar AI. Tumor treating field therapy in combination with bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. *J Vis Exp*. 2014;(92):e51638.
130. Elzinga G, Wong ET. Resolution of cystic enhancement to add-on tumor treating electric fields for recurrent glioblastoma after incomplete response to bevacizumab. *Case Rep Neurol*. 2014;6(1):109-15.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

PAUBEL Noémie

Prise en charge du glioblastome à l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer de Lyon : évolution des pratiques thérapeutiques sur trois cohortes de patients diagnostiqués en 2004, 2008 et 2011, efficacité et coûts directs associés.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2015, 104 p.

RESUME

Les glioblastomes sont des tumeurs astrocytaires malignes de grade IV et constituent les tumeurs cérébrales malignes primitives les plus fréquentes et les plus agressives, avec une médiane de survie de 12 à 15 mois. La prise en charge initiale repose sur la chirurgie avec une résection de la tumeur la plus large possible, suivie d'un traitement basé sur la radiochimiothérapie concomitante ou protocole de *Stupp*. Malgré la mise en place d'un traitement optimal, la récurrence est la règle et les options thérapeutiques à disposition restent limitées. Le recours au bévacizumab hors AMM est fréquent mais ses modalités d'utilisation ne sont pas clairement définies.

Ce travail a eu pour objectif de décrire les pratiques de soins pour des patients avec un glioblastome nouvellement diagnostiqué en 2011, d'évaluer le coût et l'efficacité de la prise en charge puis de comparer les résultats avec ceux obtenus sur deux cohortes de patients diagnostiqués en 2004 et en 2008. Ce suivi nous a permis d'avoir un recul d'une décennie sur les évolutions de la prise en charge des patients.

D'après les résultats, la durée de survie globale n'a pas augmenté entre 2011 et 2008 mais le bénéfice initialement observé entre 2004 et 2008 a été confirmé en 2011. Le coût total a augmenté de près de 25 000 € par patient entre 2004 et 2011. Les coûts des médicaments de chimiothérapie ont contribué à près des deux tiers de l'augmentation des coûts, avec une large part imputable au bévacizumab. Les autres postes de dépenses médicales ont été plutôt stables. Les études qui évaluent le rapport coût-efficacité des thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des glioblastomes sont de plus en plus nombreuses avec l'émergence de nouvelles thérapeutiques efficaces et onéreuses.

MOTS CLES

Glioblastome
Thérapeutiques innovantes
Coûts directs
Efficacité

JURY

M. Gilles AULAGNER, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
M. Xavier ARMOIRY, Docteur en Pharmacie
M. Jérôme HONNORAT, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
M. Didier FRAPPAZ, Docteur en Médecine
M. Daniel HARTMANN, Professeur des Universités

DATE DE SOUTENANCE

Lundi 02 novembre 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR

Grosset
01270 DOMSURE